

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1921-1922

N° 98

TECHNIQUES PRATIQUES
d'Examen du Liquide Céphalo-Rachidien
DES SYPHILITIKES

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention " Pharmacie "

présentée et soutenue publiquement le Mardi 14 Mars 1922

PAR

Edouard BOOB

Pharmacien de 1^{re} Classe

Né à Gondrecourt (Meuse), le 19 Septembre 1890

Examineurs de la Thèse.	{	MM. CHELLE, professeur	} <i>Président.</i>	
		DUPOUY, professeur		} <i>Juges.</i>
		BARTHE, professeur		
		LABAT, agrégé.....		

LE HAVRE

R. LE GRAND, Graveur Imprimeur, 6, rue de la Bourse.

1922

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1921-1922

N° 98

TECHNIQUES PRATIQUES
d'Examen du Liquide Céphalo-Rachidien
DES SYPHILITIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention " Pharmacie "

présentée et soutenue publiquement le Mardi 14 Mars 1922

PAR

Edouard BOOB

Pharmacien de 1^{re} Classe

Né à Gondrecourt (Meuse), le 19 Septembre 1890

Examineurs de la Thèse. { MM. CHELLE, professeur *Président.*
DUPOUY, professeur
BARTHE, professeur } *Juges.*
LABAT, agrégé..... }

LE HAVRE

R. LE GRAND, Graveur Imprimeur, 6, rue de la Bourse.

1922



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique interne.....	ARNOZAN.	Pharmacie.....	DUPOUY.
Clinique externe.....	CASSAET.	Zoologie et parasitologie.	MANDOUL.
Pathologie et thérapeutique générales.	CHAVANNAZ.	Médecine expérimentale.	FERRE.
Clinique d'accouch ^{es} ..	VILLAR.	Clinique ophtalmologique....	LAGRANGE
Anatomie pathologique..	CRUCHET.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	DENUCE.
Anatomie.....	RIVIERE.	Clinique gynécologique.	BEGOUIN.
Anatomie générale et histologie.....	SABRAZES.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	MOUSSOUS.
Physiologie.....	PICQUE.	Chimie biologique.....	DENIGES.
Hygiène.....	G. DUBREUIL.	Physique pharmaceutique...	SIGALAS.
Médecine légale.....	PACHON.	Pathologie exotique.....	LE DANTEC.
Physique biologique et clinique d'électricité médicale...	AUCHE.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	W. DUBREUILH
Chimie.....	VERGER.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Botanique et matière médicale.....	BERGONIE.	Clinique psychiatrique..	ABADIE.
	CHELLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
	BEILLE.	Toxicologie.....	BARTHE.
			M. PRINCETEAU.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	N.	Médecine générale...	LEURET.
Histologie.....	LACOSTE (chargé).		DUPERIE.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales...	CREYX.
Anatomie pathologique..	MURATET.	Médecine légale.....	MICHELEAU.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS (chargé)		PERRENS.
Physique biologique et médicale.....	N.	Chirurgie générale...	LANDE.
Chimie biologique et médicale.....	RÉCHOU.		GUYOT.
Médecine générale...	N.	Obstétrique.....	ROCHER.
	PETGES.	Ophthalmologie.....	DUVERGEY.
	J. CARLES.	Pharmacie.....	PAPIN.
	MAURIAC.		PERY.
			FAUGERE.
			TEUGLIERES.
			LABAT.
			N.

CHARGÉS DE COURS :

Cours de Clinique dentaire.....	MM. CAVALIÉ.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie..	CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....	VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements.....	PERY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie.....	CABANNES.
Cours complémentaire de Puériculture.....	ANDERODIAS.
Cours compl ^{ent} de Climatologie et Hydrologie médicale.	SELLIER.
Cours compl ^{ent} de Démonstrations et Préparations pharmaceut.	LABAT.
Cours complémentaire de Chimie.....	RANGIER.
Cours complémentaire de Vénérologie.....	PETGES.
Cours complémentaire de Pathologie interne..	MAURIAC.
Cours complémentaire de Pathologie externe.....	GUYOT.
Cours complémentaire d'Orthopédie chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes..	ROCHER.
Cours compl ^{ent} annexe. — Prothèse et rééducation profession ^{nelle}	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BLAREZ

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOURROU

*Directeur du Laboratoire d'Analyses
spéciales de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux*
Officier de l'Instruction Publique

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS CHELLE

*Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux*

Officier d'Académie

En reconnaissance de sa
cordialité et des marques de
sympathie amicale qu'il n'a
cessé de me témoigner.

TECHNIQUES PRATIQUES

d'Examen du Liquide Céphalo-Rachidien

DES SYPHILITIQUES

INTRODUCTION

L'examen du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques a pris dans ces dernières années une importance considérable en pratique. Nous ne rappellerons à ce sujet que les dates principales marquant les étapes successives pour arriver à l'état actuel. Nous verrons que s'il reste encore beaucoup à trouver, du moins cet examen est-il capable de fournir de nombreuses indications diagnostiques et pronostiques. L'examen chimique y tient la place principale, surtout depuis que l'on sait que la réaction de Bordet Wasserman n'est pas une réaction spécifique et que l'on a pu la reproduire expérimentalement en partant de corps chimiquement définis.

La méthode générale du cyto-diagnostic de MM. Widal et Ravaut fut en 1900 appliquée à l'étude du L.C.R. par ces mêmes auteurs, en collaboration avec M. Sicard. Beaucoup plus tard seulement, et nous le verrons par la suite, furent établis les résultats de cette méthode aux divers stades de la syphilis. A cette époque d'ailleurs, la composition précise du L.C.R. normal n'était pas connue et nous verrons qu'il faut arriver aux dosages nombreux et rigoureux de Mestrezat en

1911 pour en avoir une notion exacte, cet auteur mettant en lumière la « valeur clinique de l'examen chimique ».

En 1901, Wolf signale l'augmentation de l'albumine rachidienne dans le tabes et la paralysie générale. Mais ce furent en 1903 les communications de MM. Widal, Sicard et Ravaut d'une part, Guillain et Parent d'autre part, qui attirèrent l'attention sur la fréquence de l'albumine rachidienne dans les processus méningés cliniques. Ils différencièrent la sérine de la globuline par précipitation fractionnée et montrèrent qu'à côté de l'étude des cellules devait être faite celle de l'albumine. La recherche séparée ne leur a pas semblé fournir des renseignements plus précis.

Ce furent les mémoires de M. Ravaut sur le L.C.R. aux diverses périodes de la syphilis et de l'hérédosyphilis, mémoires qui se succédèrent de 1903 à 1907, qui montrèrent la fréquence des réactions méningées, et apportèrent cette notion nouvelle et capitale des méningites cliniquement latentes que la ponction lombaire, en permettant d'examiner le L.C.R., est seule capable de révéler.

L'application par Wassermann, Neisser et Bruck, en 1906, de la méthode de Bordet et Gengou, au diagnostic de la syphilis, constitue un progrès considérable dans l'étude du L.C.R. des syphilitiques.

Les travaux de Nonne et Appelt (1907) donnent à la recherche séparée de la sérine et de la globuline une importance qu'elle n'a pas dans la pratique.

Mestrezat, dans une thèse très documentée qui résume un grand nombre de travaux personnels, établit la constitution du L.C.R. normal, critique et précise les méthodes de dosage chimique dont il montre la valeur.

Depuis, de nombreux travaux ont paru, ayant surtout pour objet d'essayer de préciser l'origine et l'importance du trouble constaté dans le L.C.R. La réaction cellulaire, la réaction des albumines sont des réactions d'ordre banal n'appartenant pas en propre à la syphilis, mais étant le mode réactionnel

habituel. Les auteurs ont cherché une réaction qui soit spécifique. Lange a proposé une réaction de floculation de l'or colloïdal qui donne des résultats intéressants mais inconstants et qui est d'une technique peu pratique. Emanuel remplace la solution d'or colloïdal par une solution de gomme mastic, qui, si elle est de préparation plus facile, donne des résultats encore plus inconstants.

Suchs et Georgi appliquèrent à l'étude du L.C.R. une méthode de précipitation en partant d'un extrait alcoolique de cœur de bœuf additionné de cholestérine : l'absence ou la présence d'une floculation au contact du L.C.R. révélerait l'absence ou la présence d'anti-corps dans le L.C.R. examiné.

Plus récemment, MM. Guillain, Guy Laroche et Lechelle proposèrent une méthode de précipitation d'une solution de benjoin colloïdal qui a l'avantage d'être de technique facile et d'interprétation aisée. Les résultats sont constants et cette méthode mérite de retenir l'attention.

Nous étudierons dans ce travail, d'une part, les méthodes des recherches principales (cellules, albumines, réactions spécifiques), nous dirons leurs techniques, leurs avantages, leur valeur pratique, et, d'autre part, les techniques des recherches accessoires sur l'importance et la valeur desquelles nous n'avons pas encore de notions précises.

CHAPITRE I^{er}

- 1° Composition du liquide céphalo-rachidien normal. — 2° Les réactions méningées au cours de la syphilis : a) *Eléments figurés* : b) *Etude chimique. Les anti-corps*. — 3° Nécessité de l'examen du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques.
-

1° Composition du liquide céphalo-rachidien normal.

C'est à Mestrezat qu'on doit l'analyse chimique précise et complète du L. C. R. Cet auteur vérifia tous les procédés de dosages employés jusqu'alors et proposa des techniques d'examen plus exactes. Il corrigea certaines valeurs qui, comme celles de l'albumine étaient erronées, car on s'était adressé à des L. C. R. que l'on croyait normaux et qui ne l'étaient pas. En outre on employait des procédés grossiers, on se servait d'instruments insuffisamment précis, on n'apportait pas un soin suffisant au titrage des liqueurs employées. Par des dosages portant sur une vingtaine de liquides normaux, il a établi cette composition normale qui servira de base à l'étude des liquides pathologiques.

	Limite physiologique	Moyenne normale
Albumine	0.15 à 0.30 par litre	0.18
Fibrinogène.....	0	
Albumoses et peptones.....	0	
Nucléo-albumines, mucine...	0	
Acides aminés.....	0.01	
Urée.....	0.15 à 0.40	0.30

	Limite physiologique	Moyenne normale
Azote total.....	0.196 à 0.198	0.197
Sucre (mat. réductrices en glucose)	0.48 à 0.58	0.53
Acétone	0	
Cholestérine.....	0	
Chlorures.....	7.25 à 7.40	7.32
Phosphore (total en P ² O ⁵)...	0.029 à 0.031	0.030

Telle est la constitution chimique du liquide céphalo-rachidien. La plupart de ces déterminations furent faites par Mestrezat qui, dans sa thèse (Montpellier, 1912) établit le bilan des recherches chimiques sur le L. C. R. normal et pathologique.

Au point de vue cytologique, on peut admettre qu'un L. C. R. normal contient fort peu d'éléments cellulaires. Dans un culot de centrifugation de 4 à 8^{cc} de L. C. R., on compte quelques éléments (un tous les 2 ou 3 champs d'objectif à immersion. Si, pour certains auteurs, ces réactions doivent être interprétées largement, ceux-ci estiment qu'on ne peut apporter dans l'appréciation des éléments cellulaires la même rigueur que dans l'étude chimique. Pour d'autres, au contraire, la réaction méningée commence lorsqu'il y a 1 élément 1/2 par millimètre cube à la cellule de Nageotte. L'ensemble des auteurs admet qu'à partir de 2 éléments par millimètre cube, il y a ébauche de réaction méningée.

2° Les réactions méningées au cours de la syphilis.

a) ÉLÉMENTS FIGURÉS. — Les nombreux travaux entrepris à la suite des recherches de MM. Widal, Sicard et Ravaut, Monod, sur la lymphocytose rachidienne au cours du tabès et de la paralysie générale, ceux de Ravaut sur le L. C. R. dans la syphilis acquise et héréditaire, mirent

en lumière toute l'importance de cet examen. Ces réactions peuvent exister à toutes les périodes, souvent elles sont latentes, et M. Ravaut a montré qu'à la période secondaire la lymphocytose rachidienne était presque de règle, correspondant à des signes cliniques plus ou moins importants.

MM. Jeanselme et Chevallier ont proposé pour l'étude de ces réactions la notation suivante :

Lymphocytose nulle ou physiologique..	0 à	2 éléments par ^{mm} 3	
» d'alarme	2 à	4	»
» faible	4 à	7	»
» moyenne	7 à	15	»
» forte	15 à	30	»
» énorme	30 à	100, 200 et plus.	

Pour ces auteurs, le nombre des éléments importe plus que la nature des éléments contenus dans le L. C. R.

M. Ravaut a indiqué la progression suivante :

1. Etat normal ;

2. Etat normal et hypertension ;

3. Aspect normal avec ou sans hypertension, et réaction cytologique, cette réaction étant notée par nombre d'éléments par champ d'objectif à immersion ;

4. Réaction cytologique avec liquide pouvant être trouble et fibrineux, avec ou sans hypertension, et légère augmentation de l'albumine ;

5. Réaction cytologique avec présence de nombreuses cellules uni-nucléées à type de plasmazellen, avec ou sans hypertension, avec augmentation nette de l'albumine et réaction de Bordet Wasserman positive ;

6. Réaction cytologique avec présence, surtout à certaines périodes, de très nombreuses cellules uni-nucléées à type de plasmazellen, avec ou sans hypertension, avec grosse augmentation de l'albumine avec toujours réaction de Bordet Wassermann positive.

Pour cet auteur, et il fait autorité en la matière, la morphologie cellulaire importe beaucoup pour l'appréciation de la réaction méningée.

On a pu ainsi distinguer :

1° *Des réactions cellulaires mixtes caractéristiques des lésions syphilitiques en évolution.* — Parmi elles on peut noter :

a') Dans la syphilis secondaire avec céphalée, éruption pupuleuse, ou syphilides pigmentaires, grosse réaction constituée par un mélange de polynucléaires et de cellules dites à type de plasmazellen.

b') Dans les méningites syphilitiques aiguës ou sub-aiguës, on trouve, outre des lymphocytes, des polynucléaires et des cellules endothéliales comme dans les méningites microbiennes.

c') Dans les méningites parasymphilitiques, le tabes et la paralysie générale, et toute les fois qu'il y a des lésions méningo-cérébro-spinales en voie d'évolution, on trouve une formule mixte lymphocytes, polynucléaires, cellules à type de plasmazellen qui traduisent par leur groupement l'état d'activité de la lésion.

2° *Des réactions cellulaires à lymphocytes.* — Cette lymphocytose pure est de règle dans toutes les lésions syphilitiques ou parasymphilitiques établies, c'est-à-dire lorsque le processus évolutif est arrêté. Cette formule est susceptible de variations, et la réaction change de type s'il y a nouvelle poussée.

b) *ÉTUDES CHIMIQUES, LES ANTICORPS.* — Nous avons dit que la réaction cellulaire peut apparaître aux premiers stades de la syphilis, et, récemment, Nicolau a montré qu'elle peut être notée dès la période du chancre. Il en est de même des altérations chimiques du L. C. R. : l'exode sérique suit de près l'exode figuré, et l'augmentation de l'albumine rachidienne apparaît comme un élément pré-

coce de cette réaction chimique. On l'a vu à la période du chancre, il est moins précoce que l'élément figuré, mais cependant, dans certains cas, l'augmentation de l'albumine peut être notée sans que les cellules soient augmentées. Ces modifications chimiques existeront toutes les fois qu'il y aura atteinte de l'axe cérébro-spinal, elles pourront même persister et être l'équivalent d'une sorte de cicatrice humorale.

L'étude des anticorps est liée à l'étude des modifications chimiques. Les albumines, et en particulier les globulines, jouent un rôle important dans la science de l'immunité. Il semble qu'elles leur servent de vecteurs, ou qu'ils soient entraînés avec elles. Plus que leur mesure quantitative, c'est leur mesure qualitative qui importe, de faibles augmentations de l'albumine rachidienne pouvant provoquer le phénomène de Wassermann alors que des augmentations plus importantes ne le donneront pas.

3° Nécessité de l'examen du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques.

Il a fallu les nombreuses recherches et la notion capitale des réactions méningées latentes au cours de la syphilis, notion qui a été établie par M. Ravaut en 1903, pour que l'utilité de cette recherche apparut ; ce n'est que maintenant que sa nécessité est comprise, et que de tous côtés les travaux insistent sur l'importance de cet examen proposé il y a près de 20 ans.

a) L'examen du L. C. R. est nécessaire en l'absence de tous signes nerveux pour établir le bilan d'un syphilitique. Une réaction de Wassermann négative dans le sang ne vaut pas pour le système nerveux central. Dès 1907, MM. Levaditi, Ravaut et Yamanouchi ont montré l'indépendance des deux humeurs. Depuis, M. Ravaut a souvent

insisté sur l'erreur qu'il y avait à juger de l'état du système nerveux par l'examen du sang.

Chez un malade ne présentant pas de signes nerveux, on peut le pratiquer dans deux conditions :

Ou bien il s'agit d'un syphilitique traité dès la période du chancre et soumis à ce que M. Queyrat a appelé la cure de stérilisation, et alors la ponction lombaire devra être pratiquée à la fin de la première année.

Ou bien il s'agit d'un syphilitique traité au moment de la période secondaire par un traitement moins énergique. Dans ce cas M. Ravaut a précisé les dates auxquelles il fallait la pratiquer, en se basant sur l'ensemble des réactions de mille syphilitiques. C'est au voisinage de la quatrième et de la dixième année qu'elle doit être faite. Ainsi que l'on juge aisément sur le graphique qu'il présenta, le nombre des réactions méningées latentes diminue progressivement à partir de la quatrième année en même temps que le nombre des réactions s'accompagnant de signes nerveux augmente de plus en plus.

Enfin les syphiligraphes sont d'accord pour la conseiller avant le mariage des syphilitiques, car elle constitue un mode d'investigation précieux dont le résultat est plus particulièrement important à cette période.

b) L'examen du L. C. R. d'un syphilitique est nécessaire en présence de symptômes d'ordre nerveux. En effet, les nombreux travaux cliniques montrent qu'on ne peut, de par un simple examen clinique, si complet soit-il, apprécier le trouble du système nerveux central. Telle lésion optique, tel trouble des réflexes peut être un signe isolé et comporter un pronostic relativement peu grave, s'il ne s'y ajoute pas de grosse réaction cellulaire, si l'albumine est peu augmentée, si les réactions de Bordet Wassermann et du benjoin sont négatives. Le même signe sera au contraire de pronostic réservé si la réaction cellulaire est abondante, formée de lymphocytes, de polynucléaires, de

plasmazellen, avec grosse réaction albumineuse, avec réaction de Bordet Wassermann positive et réaction du benjoin positive.

De même encore en présence d'un tabès constitué, la notion d'une réaction cellulaire minime, d'une albumine peu augmentée, d'un Wassermann négatif seront des éléments très importants d'appréciation pour le clinicien, lui indiquant qu'il s'agit là d'un processus actuellement éteint.

On voit par là quelle place importante prendra en clinique la ponction lombaire pratiquée à des périodes judicieusement choisies, et combien il importe que l'examen du L. C. R. soit fait avec des techniques sûres, bien établies et suivant une méthode bien réglée.

CHAPITRE II

Étude Cytologique.

Cette étude constitue l'application au L. C. R. de la méthode du cytodagnostic de MM. Widal et Ravaut. La fréquence des méningites syphilitiques cliniquement latentes, l'intérêt qu'il y a à les dépister de bonne heure, font de cette recherche un élément de diagnostic très important.

Deux méthodes sont actuellement employées : d'une part, la méthode originale, qui consiste dans l'examen du culot de centrifugation de 5^{cc} de L. C. R., et la numération par champ ; d'autre part, la méthode de numération dans une cellule graduée type Nageotte.

MÉTHODE DE CENTRIFUGATION. — Elle permet d'examiner toutes les cellules contenues dans 4 à 5^{cc} de L. C. R. Les tubes du centrifugeur étant soigneusement équilibrés afin qu'il n'y ait pas d'à-coups dans l'appareil, la centrifugation est poursuivie 5 minutes. La récolte du culot est le temps délicat, car, bien souvent, il n'y a que peu de cellules et il faut les recueillir toutes. Aussi ne saurait-on le faire avec trop de soin. On se servira pour cela d'une pipette effilée que l'on préparera de telle façon que l'effilure soit supportée par une partie relativement résistante, faute de quoi elle pourrait se rompre dans le recueil et la partie hrisée contenant les cellules rester au fond du tube. La pipette, stérile, étant tenue d'une main, le tube à centrifuger est vidé de son contenu, puis, sans le relever, et tout en maintenant son orifice tourné vers le sol, la

pipette est introduite, sans toucher les parois, jusqu'au fond du tube, Par capillarité la gouttelette descend dans la pipette et, avec elle, les cellules. On pourra, en outre, promener la pipette sur le fond du tube. La pipette sera retirée en ayant bien soin de ne pas toucher les parois sur lesquelles une goutte de L. C. R. adhérente pourrait venir diluer le culot cellulaire.

La goutte est étalée sur une lame bien dégraissée. On peut pratiquer un premier examen à l'état frais, avec un petit objectif à sec n° 4 Stiassnie par exemple, le condensateur étant légèrement abaissé et le diaphragme à demi fermé. On juge alors de l'ensemble de la goutte dans laquelle les lymphocytes apparaissent comme de petites perles réfringentes, les globules rouges, s'il en est survenu, s'en distinguant nettement.

La lame, ou les lames si le culot est abondant, sont séchées à l'étuve à 37°, ou à la température du laboratoire.

La fixation se fera soit à l'alcool absolu, soit à l'alcool éther. Un point important est le lavage des lames qui devra être soigneusement fait afin de les débarrasser des cristaux de chlorure de sodium qui pourraient gêner lors des colorations.

La coloration la plus simple est l'hématéine éosine, à condition d'éviter une action trop intense de l'éosine ; mais on peut employer aussi le bleu polychrome, qui donnera de belles colorations si la différenciation a été bien faite.

Ces deux colorations sont les plus pratiques, elles nous ont toujours donné de bons résultats, et nous ne parlons pas des méthodes d'étude qui sont de technique plus délicate.

La notation des résultats se fera de la façon suivante, qui est celle indiquée par M. Ravaut :

Réaction nulle, ... 2 à 3 éléments par champ d'objectif à immersion à 1/12.

Réaction discrète.. 4, 5, 6,
» moyenne. 7 à 20
» grosse... 20 à 150.

MÉTHODE DES CELLULES QUADRILLÉES. — Nageotte, dès 1902, employa dans ce but un hématimètre pouvant contenir 100mm^3 de liquide. Ultérieurement (1907), il fit établir deux types de cellules ainsi constitués : ce sont des hématimètres volumineux, formés d'une cuve graduée recouverte d'une lamelle. Les graduations sont formées par une série de cases longitudinales, qui correspondent chacune à 1 millim. 25 ou à 2 millim. 50, suivant que l'on se sert du petit ou du grand modèle. Le nombre de cases est de 40, si bien que l'on peut numérotter 50 ou 100mm^3 .

Le modèle le plus usuel est le modèle de 50mm^3 , les traits en sont espacés de 250 μ , chaque division correspond à 1mm^3 25.

On prélève le L.C.R. non centrifugé à l'aide d'une pipette et on en laisse tomber quelques gouttes qui remplissent la cellule que l'on recouvre de sa lamelle. On porte le tout sur la platine du microscope qui doit être bien horizontale. On laisse au moins 20 minutes les éléments cellulaires se sédimenter avant de pratiquer l'examen. On emploie un objectif faible, un 6 par exemple, avec oculaire 2, et on diaphragme légèrement, de façon à mieux distinguer les globules blancs. Sachant que chaque rectangle correspond à 1mm^3 25, il est facile de calculer le nombre par millimètres cubes. Il sera bon de compter un assez grand nombre de cases pour avoir une moyenne exacte.

Nous n'avons pas usé de l'artifice qui consiste à mélanger au L.C.R. une petite goutte de bleu polychrome, de façon à rendre plus facile la numération. Un bon éclairage rend inutile cette coloration.

M. Agasse-Lafont a fait construire par Luer une cellule spéciale qui est un grand hématimètre à 2 quadrillages,

sorte de cellule à rigoles, dont la rigole serait quadrillée : La partie centrale sert à numérer des globules rouges dans le sang, la partie périphérique sert à la numération des globules blancs. C'est cette partie périphérique qui peut remplacer la cellule Nageotte. Elle permet, lorsque la réaction cellulaire est très considérable, d'utiliser le quadrillage central. C'est un appareil commode.

Cette méthode des cellules quadrillées est facile et rapide, elle supprime la centrifugation. Elle est précise, elle est capable de révéler les lymphocytoses légères. Elle serait parfaite si l'examen du L. C. R. pouvait être pratiqué, ainsi que le demandait l'auteur, au lit du malade ou tout aussitôt après la ponction. Mais en pratique le liquide nous est souvent confié plusieurs heures après la ponction, et malgré l'agitation du liquide, il peut se former des agglomérats de cellules qui fausseront les résultats, soit qu'on les rencontre à l'examen, soit qu'ils restent dans le tube. Enfin, elle ne permet pas de juger de la morphologie cellulaire, au moins de façon aussi précise que la méthode de centrifugation. Or, il importe au clinicien de savoir s'il a affaire à une réaction lymphocytaire pure, ou s'il y a des grands mononucléaires et des polynucléaires.

Si bien que nous pensons qu'il faut joindre à la numération cellulaire à la cellule quadrillée qui utilise une très minime quantité de L. C. R., l'étude de culot du centrifugation.

Cette étude des cellules peut nous montrer dans certains cas une polynucléose plus ou moins marquée. On la note au cours des méningites syphilitiques aiguës, mais si elle présente une importance considérable, il faut songer qu'un syphilitique peut faire une méningite d'une autre nature. Il y aura lieu alors, pour éviter cette erreur, de prélever une partie du culot et de l'étaler sur lame. Après fixation à l'alcool absolu, nous rechercherons les bacilles acido-résistants. L'autre partie du culot sera prélevée aseptique-

ment et ensemencée sur ascite-sérum à l'étuve à 37°. Au bout de 16 à 18 heures, on jugera de la présence ou non de colonies microbiennes. On prendra une trace de ces colonies pour l'examen, et on pratiquera les différenciations par cultures sur milieux spéciaux et les agglutinations.

Nous ne nous arrêterons pas à l'étude bactériologique du L. C. R. des syphilitiques. Ce n'est que de très rares fois que le spirochète a pu être trouvé et encore dans des conditions particulièrement favorables. Nous n'avons d'ailleurs pour objet que les techniques pratiques.

CHAPITRE III

Étude des albumines rachidiennes. — Recherche globale, recherche séparée, techniques, valeur.

LES ALBUMINES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN. — C'est seulement Mestrezat qui, en 1909, par l'analyse d'une cinquantaine de L. C. R. normaux, détermina exactement le taux de l'albumine qui, d'après cet auteur, oscille autour de 0,186 avec des valeurs extrêmes de 0,13 d'une part, de 0,25 d'autre part. Fleig, en 1908, avait montré, en se servant de la méthode des précipitines, qu'il y a identité de nature entre les albumines du sérum sanguin et celle du L. C. R. Les cliniciens avaient constaté par précipitation fractionnée, que les liquides hyperalbumineux contenaient de la sérine et de la globuline en quantité variable, cette dernière augmentant beaucoup dans les états pathologiques. Mestrezat montra qu'à l'état normal il en était de même, et que la globuline et la sérine y étaient contenues en proportions variables. Dans ses dosages, il trouva des chiffres de 0,11 et de 0,13 de globuline pour 0,04 et 0,09 de sérine.

Donc, à l'état normal, nous trouvons autour de 0,20 centigrammes d'albumine par litre. L'importance clinique de l'hyperalbuminose rachidienne a été longuement démontrée par les travaux des cliniciens, qui ont de nombreuses fois insisté sur sa valeur. Ils ont constaté que dans l'ensemble elle apparaissait après la réaction cellulaire et que le plus souvent elle disparaissait après. Toutefois, elle peut exister aussi à l'état isolé sans qu'il y ait réaction cellulaire,

sans qu'il y ait réaction de Wassermann positive, et on a pu la comparer à une séquelle : elle témoigne, lorsqu'on n'a pas assisté aux phénomènes cliniques aigus, ou lorsqu'il n'en reste pas de traces, de l'atteinte à un moment donné du système nerveux central. C'est ainsi qu'on a pu la constater dans des cas de syphilis nerveuse arrêtée dans son évolution, sorte de « cicatrice humorale », comme il a été écrit à ce sujet.

Sa valeur semble plus grande que celle de la réaction cellulaire : d'une part, parce qu'elle est plus durable, car elle correspond à un processus plus avancé ; d'autre part, parce qu'elle est plus exactement appréciable. Il n'est pas douteux, en effet, qu'il peut y avoir une difficulté d'appréciation dans la mesure d'une réaction cellulaire légère, et l'on a vu quelle difficulté il y avait à s'entendre de la part des divers auteurs sur ce qui constituait le taux normal des cellules.

Au cours de la syphilis, l'hyperalbuminose rachidienne correspond à des processus d'inflammation, ou, au cours des processus méningés chroniques, à une lésion évoluant lentement ; enfin, elle peut être d'origine résiduelle, lorsque le processus inflammatoire est éteint et qu'elle persiste après lui.

TECHNIQUES DE RECHERCHE DES ALBUMINES DU L. C. R. — Les premières recherches chimiques furent faites par chauffage simple. Suivant l'opacité du louche obtenu, on en déduisait la quantité d'albumine :

Liquide normal = opalescence très légère ;

Liquide hyper-albumineux = opalescence plus forte ou précipité grumelleux plus ou moins abondant.

Méthode grossière et infidèle, puisque certaines albumines ne peuvent être précipitées à l'ébullition qu'en milieu acide, méthode qui pourtant donna des résultats intéressants et permit d'établir les grosses différences.

D'autres auteurs se servirent d'acide azotique à froid, qui était déposé au contact du L. C. R. Il y avait formation d'un anneau plus ou moins épais, suivant le taux de l'albumine.

En Allemagne, Nissel proposa une méthode rapide reposant sur la précipitation de l'albumine dans des tubes à centrifuger préalablement gradués empiriquement. Après centrifugation à grande vitesse, la lecture de la graduation donnait le taux d'albumine, méthode infidèle et peu pratique.

Le dosage par pesée constitue évidemment la seule méthode exate. Elle a deux inconvénients : d'une part, elle est longue et peu clinique ; d'autre part, elle n'est pas pratique, car, avec les faibles quantités de L. C. R. dont on dispose, l'erreur peut être d'un ordre de grandeur voisin ou supérieur à la quantité d'albumine à doser.

Mestrezat proposa une méthode diaphanotrique qui incontestablement donne des renseignements exacts et très rapidement obtenus, ce qui compte en clinique. Voici sa méthode :

2^{cc} de L. C. R. sont additionnés de 6 gouttes d'acide trichloracétique au 1/3, puis portés à l'ébullition. Il y a formation d'un précipité que l'on compare à une échelle de tubes étalons obtenus à l'aide d'une solution d'albumine exactement dosée par pesée. En se plaçant à contre-jour et en examinant les tubes sur fond noir, on arrive très facilement à obtenir l'équivalence de teinte. Mestrezat conseille, pour juger de cette équivalence, d'examiner au travers des deux tubes des caractères d'imprimerie qui seront lus plus ou moins facilement suivant l'opacité des tubes.

M. Bloch construisit une échelle dosimétrique qui était constituée par une série de tubes contenant en suspension du benjoin. La fabrication de cette échelle était empirique ; elle avait l'inconvénient de précipiter à la longue. L'albu-

mine de 1^{cc} du L. C. R. à examiner était précipitée à froid par 2/10^{cc} d'acide nitrique. Par la suite, la solution de benjoin a été stabilisée par MM. Bloch et Pomaret en la mettant en suspension dans la gélatine formolée. C'est un procédé donnant des renseignements suffisants en clinique.

MM. Sicard et Cantaloube reprochent à ces procédés de faire intervenir le facteur personnel dans l'appréciation des troubles. Dans le but d'y remédier, ils firent construire un tube assez étroit et gradué, les graduations étant établies en partant d'une solution d'albumine dosée par pesée :

4^{cc} de L. C. R. sont versés dans ce tube et précipités par l'acide trichloracétique à chaud. Le tube est abandonné à lui-même, le précipité se sédimente et on lit, au bout de 5 heures ou mieux de 24 heures, la hauteur du précipité. Cette méthode ne nous paraît pas exacte : les précipités ne se tassent pas avec la même rapidité, et il n'est pas douteux que suivant la densité du coagulum, la hauteur peut varier. Autre reproche, c'est la quantité importante de L. C. R. qui est employée, et la durée de temps qui s'écoule avant la lecture.

MM. Ravaut et Boyer proposèrent une méthode diaphanométrique. Elle a l'avantage d'être rapide, facile, et de supprimer l'emploi d'une échelle plus ou moins altérable. C'est leur procédé que nous avons adopté et que nous décrirons plus longuement parce qu'il nous paraît le plus pratique, tout en restant exact.

Le principe de l'appareil est le suivant : le précipité d'albumine du L. C. R. à examiner est comparé à un précipité chimique de chlorure d'argent préparé extemporanément. L'albumine est précipitée par l'acide sulfosalicylique, le chlorure d'argent est obtenu en mélangeant une solution de chlorure de sodium et une solution de nitrate d'argent.

L'appareil se compose de deux tubes (*Fig. 1*) de dia-

mètre et d'épaisseur égaux. Le tube 1 porte un premier trait marqué C. R. correspondant à 1^{er} de liquide céphalo-

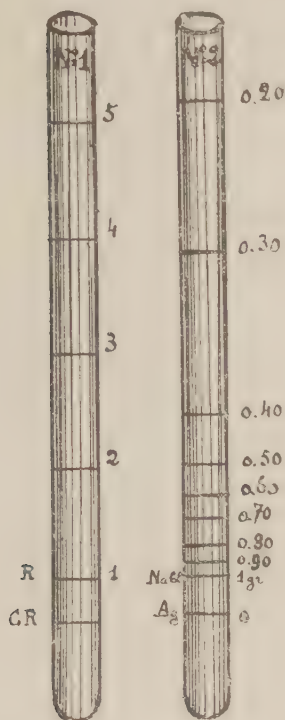


Fig 1 *Tbce I* *Tbce II*

rachidien. Un autre trait sus-jacent marqué R. indique la quantité de réactif sulfosalicylique à ajouter. Des traits 2, 3 et 4 sont gravés au-dessus, et serviront à diluer 2, 3 ou 4 fois le précipité.

Le tube 2 porte un premier trait marqué Ag, correspondant au volume de solution de nitrate d'argent. Au-dessus, un trait marqué NaCl indique le volume de solution chlorurée à ajouter. Le précipité ainsi obtenu équivaut à l'opacité d'un précipité d'une solution contenant un gramme d'albumine par litre. Le tube porte au-dessus une série de graduations jusqu'à 0,20 centigr. Les divisions sont d'autant plus espacées que l'on

approche des petites quantités d'albumine : rapprochées entre 0,30 et 1 gramme, elles sont éloignées entre 0,20 et 0,40 et l'on conçoit l'importance de cette disposition puisque ce sont les petites quantités d'albumine qui sont surtout importantes à préciser (1).

(1) Ces tubes sont construits par la maison Leune à Paris. Si par hasard il était nécessaire d'en étalonner soi-même, nous donnons ci-après les volumes d'eau distillée auxquels correspondent les graduations.

L'emploi de ces deux tubes est simple :

- Tube 1* : Liquide C. R. jusqu'en C. R.
 puis réactif sulfosalicylique jusqu'en R., agiter.
Tube 2 : Solution No³ Ag jusqu'en Ag.
 puis solution Na Cl jusqu'en Na Cl, agiter.

Attendre 5 minutes.

Un certain nombre de cas peuvent se présenter :

a) Il y a équivalence de teinte. Le L. C. R. contient 1 gramme d'albumine par litre ;

b) Le tube 1 est plus clair : il y a moins de 1 gramme. On diluera le précipité du tube 2 à l'aide de la solution chlorurée jusqu'à équivalence de teinte, le mélange étant bien brassé après chaque addition de solution chlorurée, une simple lecture dira la quantité d'albumine par litre.

c) Le tube 1 est plus foncé. Il y a plus d'un gramme : étendre le coagulum albumineux jusqu'au trait 2. Agiter et comparer à nouveau. On est ainsi amené au cas a ou b, et le chiffre d'albumine obtenu sera multiplié par le coefficient 2. Si cette dilution a été insuffisante, on diluera jusqu'au trait 3 ou 4, et on multipliera le chiffre d'albumine par le nombre 3 ou 4 indiquant la dilution du L. C. R.

TUBE I.		TUBE II.	
Divisions gravées sur le tube	Volumes d'eau auxquelles elles correspondent	Divisions gravées sur le tube	Volumes d'eau auxquelles elles correspondent
CR	1 ^{cc}	Ag.....	1 ^{cc}
R 1.....	2 ^{cc}	NaCl 1 gr.....	2 ^{cc}
2.....	4 ^{cc}	0,90.....	2 ^{cc} ,2
3.....	6 ^{cc}	0,80.....	2 ^{cc} ,5
4.....	8 ^{cc}	0,70.....	2 ^{cc} ,8
5.....	10 ^{cc}	0,60.....	3 ^{cc} ,3
		0,50.....	3 ^{cc} ,9
		0,40.....	5 ^{cc} ,2
		0,30.....	7 ^{cc} ,0
		0,20.....	10 ^{cc} ,0

Les tubes ont une longueur totale de 19 centimètres et un diamètre intérieur d'environ 9 millimètres.

On a fait à ce procédé le reproche de n'être pas exact du fait que ne sont comparables diaphanométriquement que des solutions de nature comparable. En théorie, exact, ce reproche ne tient pas en pratique, et les chiffres obtenus sont comparables à ceux fournis par une échelle de tubes d'albumine de type Mestrezat. Ce qui importe, c'est de se placer dans des conditions optiques comparables et d'avoir des réactifs parfaitement préparés.

L'acide sulfosalicylique sera facilement préparé de la façon suivante : Dans un ballon jaugé de 100 cc, mélanger 13 grammes d'acide salicylique cristallisé avec 15 cc de SO^4H^2 pur titrant 66° B. Chauffer très doucement en agitant le ballon tenu à la main. Le mélange se liquéfie, puis se prend alors brusquement en masse cristalline ; cesser alors immédiatement de chauffer. Après refroidissement, reprendre par la quantité d'eau suffisante pour compléter à 100 cc. Filtrer et conserver en flacon émeri.

La solution de nitrate d'argent est titrée comme suit :

NO^3Ag	0,25 centigrammes.
Eau distillée.....	100 cc.

Conserver en verre jaune à l'abri de la lumière.

Pour la solution chlorurée :

NaCl	5 grammes.
Eau distillée.....	100 cc.

Pour la vérification des divers réactifs, il sera bon d'avoir à sa disposition deux témoins. l'un correspondant à 0,20 centigr. d'albumine par litre, l'autre correspondant à 1 gramme. Pour cela, le procédé le plus simple est celui préconisé récemment par Boyer en partant du sérum humain. On sait, en effet, que le sérum humain contient 75 d'albumine pour 1000. On mélange 1 cc de sérum à 75 cc

d'eau physiologique à 9 0/00, on a ainsi une solution d'albumine à 1 pour 1000 :

$$\begin{aligned} 2^{\text{cc}} \text{ de cette solution} + 8^{\text{cc}} \text{ d'eau physiologique} \\ = \text{solution à } 0,20 \text{ pour } 1000. \\ N^{\text{cc}} + (10 - N)^{\text{cc}} \text{ d'eau physiologique} = \text{solution à } N/10 \text{ pour } 1000 \end{aligned}$$

Mestrezat indique un autre procédé en partant de l'albumine de l'œuf, l'emploi pour cet auteur de sérum ou d'urines albumineuses pouvant exposer à des erreurs, certains constituants, tels que les urates, pouvant précipiter par les acides :

Trois blancs d'œufs frais sont battus en neige avec une quantité égale d'eau salée à 8 0/00, puis on étend à 5 volumes. On filtre sur papier et on prélève 20^{cc} du filtrat, lesquels contiennent, à quelques milligrammes près, 0,40 centigrammes d'albumine vraie. On étend les 20^{cc} à 400^{cc} avec de l'eau salée. Cette solution sert à préparer les dilutions.

Après étude des divers procédés, il nous semble que les méthodes diaphanométriques sont seules à conseiller. Les méthodes par précipitation exposent toutes à des erreurs plus ou moins importantes. Le procédé de Mestrezat, le premier en date, nous semble moins commode que celui de Ravaut et Boyer, qui, outre sa rapidité, n'utilise qu'un centimètre cube de L. C. R.

Le dosage de l'albumine du L. C. R., d'une importance considérable en clinique, puisqu'il permet d'affirmer l'existence d'une affection organique du système nerveux central, ne permet cependant d'affirmer que cela. L'augmentation du taux de l'albumine traduit l'existence d'un processus inflammatoire aigu ou chronique, mais n'est pas capable d'établir une différenciation entre les causes de ce processus. Les premiers auteurs qui s'occupèrent de la question, MM. Widal, Sicart et Ravaut d'une part, MM. Guillaïn et Parent d'autre part, avaient essayé

par précipitation fractionnée de différencier les albumines en sérine et en globuline, espérant y trouver un moyen de diagnostic plus précis. Ils y renoncèrent et constatèrent que le dosage global des albumines était plus simple et aussi précis. Néanmoins, à la suite des travaux de Nonne et Appée, on parla d'une réaction des globulines dont nous verrons la valeur.

LA RÉACTION DES GLOBULINES : SA VALEUR. — Les auteurs français n'avaient pu conclure de son étude à une appréciation plus exacte de l'état du L. C. R.

Cimbal, en 1906, essaie par des précipitations fractionnées à l'aide du sulfate de zinc, de procéder à une différenciation des albumines du L. C. R. Cette méthode difficile ne donne pas à l'auteur des renseignements plus précis.

Nonne et Appelt, alors que les Français avaient utilisé en 1903 le sulfate de magnésie, emploient en 1905 le sulfate d'ammoniaque.

Voici leur technique : on prépare à chaud une solution saturée de sulfate d'ammoniaque dans l'eau distillée. La solution refroidie est filtrée et mélangée avec parties égales de L. C. R. Au bout de 3 minutes apparaît un trouble qui sera noté ainsi :

Opalescence faible ;

Trouble ;

Précipité.

Ceci constitue la phase I de la réaction. Le L. C. R. est filtré et acidulé, on le chauffe, et alors apparaît un trouble qui constitue la phase II que l'on trouve dans tous les liquides. La phase I serait caractéristique de l'état pathologique.

Les conclusions de Nonne étaient les suivantes : la phase I se trouve dans tous les cas où il y a lymphocytose et en particulier dans tous les cas de maladie nerveuse

organique. Au contraire, dans les cas de syphilis cliniquement guéris, dans les cas de névrose fonctionnelle, la phase I manque. La phase I serait positive dans 90 o/o des cas de syphilis nerveuse, dans 90 o/o de tabes; dans 100 o/o de P. G.

Ces résultats furent controuvés.

Marinesco ayant examiné 172 L. C. R. constate que cette réaction est positive dans des affections de l'axe cérébro-spinal de nature non spécifique, telles que le mal de Pott, la sclérose en plaques. Dans 11 cas sur 30 de tabes, elle fut positive.

Mestrezat déconseille formellement cette méthode.

Babonneix et Javillier disent qu'elle donne des résultats aussi souvent faibles que forts dans la syphilis nerveuse et que sa valeur diagnostique est des plus médiocre.

Nous-même, l'avons d'ailleurs constatée fortement positive dans des cas de tumeurs et d'affections non spécifiques.

Les auteurs anglais usent d'une technique décrite par Ross-Jones, qui n'est qu'une modification de la précédente : Au lieu d'apprécier le trouble global, ils apprécient la réaction zonale, mettant simplement le sulfate d'ammoniaque au contact du L. C. R. Cette méthode n'est pas davantage recommandable que la précédente.

Dans le but de déceler les globulines spécifiques, Noguchi et Moore on décrit la réaction dont voici la technique :

A 2^{cc} de L. C. R. on ajoute 5 parties d'acide butyrique pur en solution à 10 o/o. Ce mélange est chauffé, puis additionné d'une partie de solution de soude normale. Le tout est de nouveau porté à l'ébullition. Dans tous les cas positifs, il y a précipitation au bout d'un certain temps (8 à 15 heures).

Cette réaction ne saurait nous renseigner davantage. Elle est fonction de la quantité d'albumine. Lorsque

l'albumine est très augmentée, un Noguchi positif ne signifie rien ; lorsque l'albumine est augmentée et que le Noguchi est négatif, il semble que l'on puisse rejeter la syphilis. La valeur de cette réaction est donc très limitée. Elle n'apporte rien au diagnostic.

Pandy proposa aussi une réaction dans un but identique.

Dans 0^{cc} 5 de solution aqueuse saturée d'acide phénique, on laisse tomber une goutte de L. C. R. S'il y a augmentation des albumines, il se produit une opalescence bleuâtre ou un trouble plus ou moins marqué. Cette réaction facile est fort nette dans les cas de syphilis nerveuse et de P. G. Elle est difficile à apprécier lorsque l'albumine est peu augmentée.

La réaction de Weichbrodt est destinée à différencier les globulines. On utilise une solution aqueuse à 1 0/00 de HgCl². Dans un petit tube à hémolyse, on met 0^{cc} 7 de L. C. R. auxquels on ajoute 0^{cc} 3 de solution mercurique. On agite ; il se produit un trouble dont l'importance indique la quantité de globulines :

Trouble immédiat	Réaction fortement positive.
Trouble après 2 ou 3 minutes .	Réaction faiblement positive.
Le mélange reste clair	Réaction négative.

C'est une réaction qui peut donner des indications intéressantes mais qui n'est pas spécifique.

Une autre réaction a été proposée par Hudovernig. On se sert de trois solutions d'acide sulfosalicylique aux taux suivants : 3 0/0, 2 0/0, 1 0/0. Une goutte de chacune de ces solutions est successivement ajoutée à 1^{cc} de L. C. R. La réaction est notée comme suit :

Précipité ;
Opalescence ;
Trouble disparaissant par agitation.

Dans la P. G., la réaction est positive avec la solution à 1 0/0.

Dans les affections organiques, elle a lieu avec la solution à 2 o/o.

La réaction avec la solution à 3 o/o est banale, indiquant simplement une augmentation de l'albumine.

Comme toutes les réactions précédentes, elle est constante dans la P. G., affection dans laquelle l'albumine est toujours très notablement augmentée et dans laquelle la globuline entre pour une part importante, mais on ne doit pas lui attribuer une valeur spécifique. Elle ne saurait fournir le test entre ce qui appartient à la syphilis et ce qui ne lui appartient pas.

La réaction de P. Boveri serait, d'après son auteur, la méthode la plus sensible pour déceler les albumines pathologiques. Elle utilise une solution à 1 pour 10.000 de permanganate de potasse :

Dans un tube à hémolyse, on verse 1^{cc} de L. C. R., on ajoute 1^{cc} de la solution de permanganate en laissant couler le liquide lentement sur les parois du tube incliné. On remet en position verticale et on observe alors la zone entre les deux liquides :

Liquide normal..... aucun changement.

Liquide pathologique... anneau jaune pâle plus ou moins clair.

Cette réaction zonale est moins nette que la réaction globale, les deux liquides étant mélangés : il est donc préférable d'agiter le tube pour mélanger les deux liquides et il est facile alors d'apprécier les différences de couleur du mélange :

Liquide normal... coloration violacée,

Liquide	{	Décoloration en 2 minutes....	réaction forte.
pathologique		» en 3 ou 4 minutes	» moyenne.
		» de 5 à 7 minutes .	» faible.

Après ce temps, tout liquide, même normal, finit par changer de couleur.

Cette réaction est avant tout une réaction de la quantité d'albumine ; il est facile de le vérifier, comme l'ont fait différents auteurs en partant d'une solution d'albumine : lorsqu'on arrive à un titre de 0,30 d'albumine par litre, il y a décoloration.

Une autre réaction de coloration de même ordre a été proposée par Genoese, qui utilise une solution très étendue de bleu de méthylène.

Dans un petit tube il mélange 1^{cc} de L. C. R. à 1^{cc} de la solution de bleu. La réaction est immédiate et le temps n'influe pas sur les changements de coloration :

Liquide normal.....	coloration	bleu clair.
» pathologique.	»	bleu vert.
» »	»	vert pré.
» »	»	vert sombre, suivant le degré d'altération du liquide.

Telles sont la plupart des réactions décrites, destinées à déceler les globulines et à apprécier leur qualité. Elles n'ont aucune valeur spécifique. Elles indiquent simplement l'augmentation des globulines. Or, cette augmentation a lieu toutes les fois que l'albumine est très augmentée, qu'il s'agisse de tumeur, de compression, de pachyméningites. La multiplicité même de ces techniques dit assez qu'aucune ne donne des résultats suffisants. Il n'est pas douteux, cependant, que la valeur de ces globulines est différente suivant qu'elle est capable ou non d'entraîner la précipitation de solutions colloïdales, ou de provoquer la réaction de Bordet Wassermann. Mais, actuellement, nous ne disposons que de ces méthodes pour apprécier cette qualité différente des globulines. Ainsi que, des 1903, les auteurs français l'avaient écrit, la recherche globale des albumines doit donc leur être préférée. Les renseignements qu'elle fournit seront précisés par la réaction de Bordet Wassermann, seul témoin que nous ayons jusqu'ici pour les rattacher à un processus d'ordre syphilitique.

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DE L'ALBUMINE

- MESTREZAT « Liquide C. R. normal et pathologique ».
Thèse, Montpellier, 1912.
BLOCH. *Soc. de Biologie*, 6 novembre 1913.
BLOCH ET POMARET. » » février 1921.
SICARD ET CANTALOUBE. Rachi albuminimètre, *Presse Méd.*, août 1916.
RAVAUT ET BOYER. *Presse Médicale*, 17 janvier 1920.
BOYER. *Paris Médical*, 15 juin 1918.
MESTREZAT *Soc. de Biologie*, 26 janvier 1921.
-

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DES GLOBULINES

- VIDAL, SICARD ET RAVAUT. *Revue Neurologique*, 2 avril 1903.
GUILLAIN ET PARENT. » » 2 août 1903.
NONNE ET APPELT. *Archiv. f. Psych.*, 1907, t. XLIII.
» *Verhand der Gesel. Deut. Neur.*, Leipzig,
1908.
MARINESCO *Soc. de Biologie*, 1909, p. 64.
BABONNEIX ET JAVILLIER .. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 11 janvier 1918.
ROSS-JONES. *British med. Journal*, 1909.
NOGUCHI ET MOORE. *Journal of Exp. Med.*, 1909.
PANDY. *Neurol. Zentral*, 1910.
WEICHBRODT *M. fur Psych. und Neur.*, Band XL.
» *Zeitung fur Psych.*, B. XLI.
HUDOVERNIG. *Neuro Zentral*, 1917.
P. BOVERI. *Munch. med. Woch*, 2 juin 1914.
» *Revue de Neurologie*, 1920, n° 7.
G. GENOESE. *Il Policlinico*, 1919.
-

CHAPITRE IV

Réactions spécifiques : *a)* Réaction de Bordet Wassermann ; *b)* Réaction de l'or colloïdal ; *c)* Réaction de la gomme mastic ; *d)* Réaction de Sachs et Georgi ; *e)* Réaction du benjoin colloïdal.

a) Réaction de Bordet Wassermann du liquide céphalo-rachidien.

Autrefois, cette réaction était considérée comme une réaction microbienne ; à l'extrait de foie hérédosyphilitique, riche en spirochètes remplaçant une véritable culture et qui constitue néanmoins encore le meilleur antigène, on a pu substituer un extrait entièrement artificiel. Desmoulières, en effet, réalisa en 1912 un antigène dont voici la formule :

Cholestérine pure	1 gramme.
Lécithine	0,50.
Liquueur hydrotimétrique.....	3 ^{cc} .
Alcool absolu.....	1000 ^{cc} .

Cet antigène s'employait, après dosage, à une dilution déterminée.

Nous ne discuterons pas la valeur de cet antigène qui, pour la plupart des auteurs qui se sont occupés de la question, semble avoir un pouvoir antigénique très accentué. et, de ce fait, augmente le pourcentage de réactions positives. Mais il n'en reste pas moins qu'il peut remplacer dans

certaines conditions l'antigène de foie hérédo-syphilitique.

D'autre part, plus récemment, Bory a réussi à remplacer le sérum ou le liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire la solution d'anticorps, par une solution de globulines. Alors, utilisant l'antigène précédent, il a pu reconstituer une réaction de Wassermann entièrement artificielle, sa solution de globulines remplaçant le sérum, la solution de cholestérine, lécithine et savon de soude remplaçant l'antigène de foie. De plus, en présence d'antigène, il a pu, en y ajoutant des globulines, transformer un sérum négatif en sérum positif.

Enfin, toutes les réactions de précipitation que nous étudierons par la suite, montrent bien qu'il s'agit d'un phénomène sous la dépendance d'une modification de l'état physique des albumines, plutôt que de leur état quantitatif. Nous ne savons pas encore l'apprécier exactement, mais cette réaction est bien d'ordre physico-chimique et non microbienne.

La réaction de Bordet Wassermann reste cependant actuellement le meilleur critérium humoral de l'état du L. C. R. C'est tout à fait exceptionnellement qu'elle a été trouvée positive en dehors de la syphilis nerveuse ; souvent d'ailleurs, dans ce cas, un nouvel examen est venu infirmer l'examen antérieur. Elle a plus de valeur dans le L. C. R. que dans le sérum, elle expose, à moins d'erreurs, le L. C. R. étant un milieu qui se prête beaucoup mieux à la recherche des anticorps. Pourtant, elle n'aura de valeur qu'autant qu'elle sera pratiquée avec des antigènes longuement éprouvés et suivant une technique rigoureuse. Il faut savoir qu'un antigène se montrant parfait dans l'examen des sérums, peut ne pas avoir la même valeur pour le L. C. R. Il sera donc bon d'avoir à sa disposition plusieurs antigènes et d'effectuer la réaction simultanément avec plusieurs d'entre eux. Certains auteurs

adoptent pour le L. C. R. la technique précisée par Calmette et Massol, dans laquelle les doses d'alexine varient, et qui permet de noter la réaction en fonction des doses d'alexine fixées. Ils conseillent alors d'utiliser uniformément 0 cc, 5 de L. C. R. et de pratiquer la réaction comme avec le sérum.

Nous nous sommes arrêté, au contraire, à la technique des doses progressives de L. C. R., telle qu'elle a été préconisée par Hauptmann, en y apportant de petites modifications de détail.

Le point important est le dosage préliminaire de l'alexine, de façon à avoir un système hémolytique bien équilibré, dosage qui sera fait en présence des antigènes. Il y aura lieu de tenir compte dans ce titrage du temps de séjour à l'étuve, temps correspondant à la fixation avant l'addition du système hémolytique.

D'ordinaire, le L. C. R. ne sera pas chauffé; toutefois, lorsqu'il sera xanthochromique, ou contiendra un peu de sang, il sera nécessaire de le chauffer 5 minutes à 56° au bain-marie pour détruire les quantités de complément qu'il pourrait renfermer et qui viendraient vicier la réaction.

Si l'on dispose d'une quantité suffisante de L. C. R., la meilleure technique est de multiplier les doses et, commençant à 0 cc 1 passer par 0,2, 0,4, 0,8, 1 cc avec un tube témoin sans antigène contenant 1 cc de L. C. R. Les volumes seront ramenés à 1 cc à l'aide d'une quantité correspondante d'eau physiologique.

Le plus habituellement, nous nous contentons de trois tubes d'examen avec un tube témoin contenant la dose maxima. Les trois tubes contiennent 0 cc, 3, 0,6 et 0,9, le témoin contenant 0,9.

Nous employons les doses maxima d'antigène qui aux titrages précédents, n'ont pas troublé notre système hémolytique, et qui se sont montrées actives en présence de L. C. R. provenant de paralytiques généraux, liquides qui,

même dilués, donnent toujours des fixations fortes. Notre premier temps d'étuve est de 60 minutes ; le temps d'hémolyse est de 30 minutes.

Cette technique permet d'apprécier l'intensité de la réaction et d'en suivre les modifications sous l'action du traitement. Il est fréquent de voir un liquide qui donne une réaction négative avec 0,1 ou 0,2 donner une réaction positive avec 0,9. Nous notons les résultats de la façon suivante :

Réaction négative.....	hémolyse dans tous les tubes.
» positive + ...	absence d'hémolyse dans le tube contenant 0,9 de L. C. R.
» » ++...	absence d'hémolyse dans le tube contenant 0,6 de L. C. R.
» » +++.	absence d'hémolyse dans le tube contenant 0,3 de L. C. R.

Lorsque nous sommes appelés à étudier les variations de la réaction et que nous savons entre quelles limites a lieu la fixation, nous pouvons la préciser davantage en ajoutant des tubes intermédiaires qui donnent le taux exact auquel se fait la fixation.

Nous pensons que cette technique est la plus commode et c'est celle que nous avons adoptée. Nous verrons lorsque nous étudierons les autres réactions que la réaction de Wassermann sert à les juger, et quelles sont appréciées par rapport aux résultats de cette dernière. Malgré les rares exceptions que nous avons signalées, cette réaction du L. C. R. est considérée comme spécifique, et elle seule nous fournira la preuve qu'il s'agit bien d'un processus de nature syphilitique. Elle est donc de la plus grande importance dans nos recherches.

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE BORDET WASSERMANN

DESMOULIÈRES	Comptes rendus. <i>Académie des Sciences</i> , 1912.
»	Comptes rendus. <i>Académie des Sciences</i> , janvier 1913.
BORY	<i>Soc. de Biologie</i> , 9 février 1918.
»	» » 9 mars 1918.
MARIE ET LEVADITI	» » 1907.
LEVADITI, RAVAUT ET YAMANOUCI	» » 1907.
NONNE ET HOLZMANN	<i>Monats. f. Psych. und Neur.</i> , 1910, page 128.
HAUPTMANN	<i>Deut. Zeit. f. Nerv.</i> , 1910, vol. 42.

b) *Réaction de l'or colloïdal.*

On sait, depuis les travaux de Zsigmondy (1901), que les colloïdes instables sont stabilisés par l'addition d'une certaine quantité d'un corps albuminoïde colloïde stable et amphotère. La solution d'or colloïdal lui sert alors de test, et il établit ainsi un indice d'or qui indique pour chaque corps albuminoïde, la quantité de milligrammes de ce corps protégeant de la floculation 5^{cc} de la solution d'or colloïdal par 0^{cc} 5 d'une solution de NaCl à 10 o/o. Cette notion de la protection des substances albuminoïdes a été utilisée dans la préparation de solutions de colloïdes instables.

Lange vérifia ces faits en partant d'albumine provenant de L. C. R. normaux, mais il constata par contre que certaines albumines pathologiques et en particulier celles provenant des L. C. R. de paralytiques généraux, au lieu d'avoir une action protectrice avaient une action coagulante. De cette constatation découle la réaction que Lange

propose pour l'étude des L. C. R. des paralytiques généraux.

Cette réaction est très employée dans les pays étrangers ; nous verrons sa technique, ses résultats, sa valeur pratique.

La solution d'or colloïdal étant supposée préparée, voici comment on opère :

On prépare un ratelier contenant 11 tubes à hémolyse :

Dans le premier, on met 1^{cc} 8 de solution salée à 0,4 0/0, et dans les autres tubes 1^{cc} de cette même solution ;

On porte dans le premier tube 0^{cc} 2 de L. C. R. à examiner ; on brasse soigneusement : on a une dilution au 1/10 ;

On prélève 1^{cc} de la dilution du premier tube et on la porte dans le tube 2 ; on brasse : on a une dilution au 1/20 ;

On prélève 1^{cc} du tube 2 et on le porte dans le tube 3 ; on brasse : on a une dilution au 1/40, et ainsi de suite jusqu'au tube 10 ;

On prélève 1^{cc} du tube 10 que l'on rejette.

Dans le tube 11, il y a seulement 1^{cc} de la solution salée.

Ajouter alors très rapidement, en agitant, 5^{cc} de la solution d'or colloïdal dans chacun des tubes. On laisse à la température du laboratoire. La réaction commence déjà au bout de quelques minutes, mais il est préférable de faire la lecture 10 à 12 heures plus tard, à la condition de ne pas la faire à la lumière artificielle.

La notation des résultats se fera d'après une échelle colorimétrique correspondant aux variations de teinte de la solution d'or : 0 correspond à la couleur pourpre du réactif, 5 correspond à la transparence de l'eau, c'est-à-dire à une précipitation complète. Entre ces deux teintes extrêmes, nous noterons :

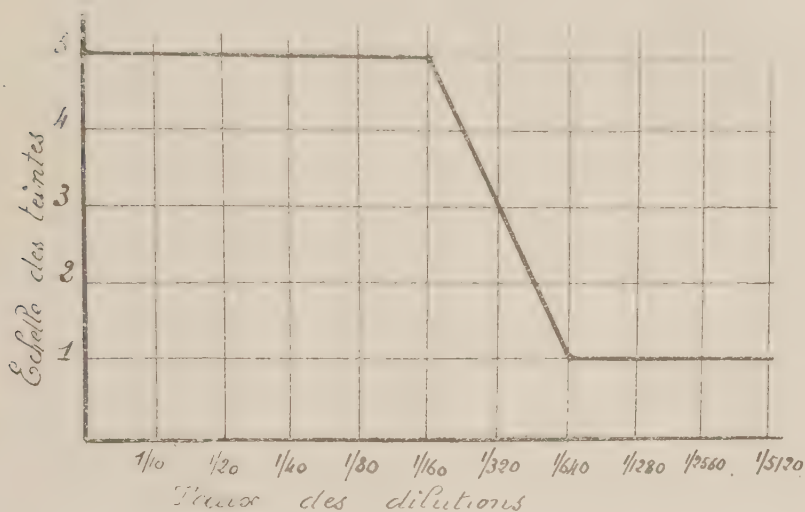
1. Rouge bleu ;

2. Lilas ;

3. Bleu ;

4. Gris bleu pâle.

La réaction est figurée d'ordinaire par une courbe construite de la façon suivante : sur la ligne des ordonnées sont inscrites les teintes suivant l'échelle que nous venons d'indiquer ; la ligne des abscisses correspond aux taux des dilutions de L. C. R.



Elle pourra encore être notée en chiffres correspondants à l'échelle de précipitation et nous aurons pour la courbe précédente :

5 555 531 000

ce qui sera plus commode.

La technique que nous venons d'exposer et qui théoriquement n'est pas complexe, présente pratiquement quelques difficultés matérielles. L'eau d'abord devra toujours être bi ou tridistillée, dans des récipients d'argent ou de verre dur d'Iéna. La verrerie devra être lavée à l'acide chlorhydrique ou avec une solution sulfurique de bichromate de potasse, puis soigneusement rincée à l'eau distillée et séchée au four Pasteur.

Le L. C. R. doit être absolument stérile, sans trace de sang.

Enfin, et c'est le point capital, il faut avoir un réactif éprouvé. Nous donnons ci-dessous le mode de préparation de la solution d'or colloïdal et les essais auxquels elle doit être soumise.

Préparation et essai de la solution d'or colloïdal. —

La solution doit, pour être utilisée, avoir les caractères suivants : solution rouge saumon transparente. Si elle a des reflets violacés, elle n'est pas bonne. L'ébullition ne doit pas la modifier. Elle doit être neutre, elle ne doit ni diffuser ni dialyser.

D'autre part, toute solution qui remplit les conditions précédentes n'est pas à coup sûr utilisable. Elle doit en outre être facilement précipitable par les électrolytes : 5^{cc} de la solution type doivent précipiter en une heure par 1^{cc} 7 de la solution de NaCl à 10/o. Enfin, toutes ces conditions étant remplies, il y aura lieu de mettre en présence de la solution d'or colloïdal des L. C. R. connus : un liquide normal qui ne doit pas donner une réaction plus forte que la teinte 1 et un liquide de paralytique général qui doit donner la teinte 5.

Alors seulement on pourra utiliser la solution d'or colloïdal qui d'ailleurs peut se conserver un certain temps variant de quelques semaines à quelques mois.

La préparation de cette solution d'or se fait par méthodes chimiques, et nombreuses sont celles qui ont été proposées par Zsigmondy, Lange, Raplan, Felton, Miller Brush, Hammes et Felton. Il s'agit de mettre en présence de la solution d'un sel d'or un alcali et un agent réducteur.

Le procédé de Felton est le plus simple :

On fait une solution de chlorure d'or à 10/o. On ajoute alors à 1000^{cc} d'eau bidistillée chaude, 10^{cc} de cette solution d'or et 8^{cc} de solution de carbonate de potasse à 20/o. Lorsque le mélange est à l'ébullition, ajouter

lentement une solution de formol à 1 o/o jusqu'à obtention de la coloration. A ce moment, mettre un peu de formol en excès et cesser de chauffer.

Un grand nombre de facteurs entrent en jeu pour modifier l'état physique de cette solution, et nous ne saurions trop insister sur le rôle de l'eau qui doit être soigneusement distillée, et recueillie dans des condensateurs en argent et conservée en verre d'Iéna. Tous les produits employés doivent être rigoureusement purs. Malgré cela, bien souvent, aux essais la solution se montre inutilisable malgré une belle couleur rouge saumon, malgré qu'elle soit facilement précipitable par les électrolytes.

M. Haguénau conseille d'utiliser des ors préparés électriquement qui sont plus purs et qui seraient comparables. La maison Comar et Clin lui en a fourni qui lui ont donné des résultats satisfaisants. Nous ne les avons pas expérimentés et, pour notre part, nous avons eu beaucoup de difficultés à préparer cet or colloïdal qui souvent se montrait inutilisable.

Telles sont les difficultés techniques d'une réaction dont nous allons voir la valeur. Nous avons donné un exemple d'une courbe du type paralytique qui serait absolument caractéristique et imposerait le diagnostic. Or, cette courbe a été retrouvée dans la syphilis secondaire et dans la syphilis cérébro-spinale. Certains auteurs ont pu trouver 50 o/o de courbes du type paralytique dans la syphilis cérébro-spinale, ce qui diminue la valeur de cette réaction destinée à différencier la syphilis cérébro-spinale de la paralysie générale.

Enfin certains auteurs ont constaté des courbes du type paralytique en dehors de la syphilis, dans la sclérose en plaques, dans la méningite tuberculeuse.

On voit que cette réaction qui présente d'une part des difficultés techniques assez grandes, qui nécessite d'autre part de posséder au moins deux L. C. R., l'un

normal, l'autre de paralytique général (Lange conseille même d'avoir un liquide de tabétique), ne donne pas des résultats d'un intérêt tel qu'elle justifie sa mise en œuvre habituelle. Elle ne rentre pas dans les réactions d'ordre essentiellement pratique que nous envisageons dans ce travail.

*
* * *

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE L'OR COLLOÏDAL

- CARL LANGE Berlin, *Klin. Woch.*, 1912, n° 19, page 897.
 » *Zeit. für chimiothérapie*, 1919, page 44.
 KYRLE, BRANDL ET MRAS... *Wiener Klin. Woch.*, 1920, n° 1 et n° 34.
 LEE, HINTON *American journal Sc.*, 1914, n° 33.
 THOMPSON *Arch. of Neuro. and Psych.*, fév. 1921, p. 131.
 FORDYCE *The american Journal of Syphilis* 119, p. 337.
 HANS EICKE *Münch. Med. Woch.*, 1913, n° 49.
 KAFKA *Dermat. Wochen*, 1914, 52.
 K. ESKUCHEN *Zeit. für die Gesam. Neuro. und Psych.*, 1914,
 t. xxv, page 486.
 » *Neuro centralblatt*, 1914, page 1026.
 » *Neuro centralblatt*, 1918, page 480.
 COHEN *Inaug. Dissert. Münch.*, 1914.
 DE CRINIS ET FRANK *Münch. Med. Woch.*, 1914, n° 22.
 LARKIN ET CORNWALL *American Journal of Syphilis*, 1919, p. 76.
 JAEGER ET GOLDSTEIN *Zeitschr. für die Ges. Neuro. und Psych.*, 1912.
 MULLER, BRUSCH, HAMMES
 ET FELTON *John Hopkins Hosp.*, bull. 1915, page 311.
 MULLER LEVY *Bull. of the Hopkins Hosp.*, 1914, page 133.
 GRULEE ET MOODY *American Journal of Children diseases*,
 janvier 1919.
 BARKER, CROSS ET ESWIN... *American Journal of the med. Scien.*, 1920,
 page 157.
 J. HAGUENAU Thèse, Paris, 1920, et *Annales de Médecine*,
 1921.
 ZSIGMOND* *Chimie colloïdale, Leipzig, Zeit. f. annales*,
chem., 1901, page 697.
 WESTON *American Journal of Syphilis*, 1919, p. 266.
 POTTER *Alienist and Neurologist*, 1916, page 396.

c) *Réaction de la gomme mastic.*

En 1915, G. Emanuel proposa une réaction de précipitation qui devait donner des renseignements plus faciles à interpréter que ceux de la réaction de l'or colloïdal. Nous avons essayé cette réaction dont nous ne rappellerons pas la technique, du fait que nous avons abandonné sa pratique. Si la préparation de la suspension de mastic est relativement facile, il s'en faut de beaucoup que cette solution soit toujours identique. Elle ne se comporte pas de la même façon vis-à-vis des solutions salines : de ce fait, on est obligé de rechercher sa sensibilité vis-à-vis de ces solutions. De plus, il est bon de pratiquer la réaction avec au moins deux suspensions de mastic, ce qui rend les manipulations plus longues. Enfin, dans un certain nombre de cas, l'interprétation des résultats est délicate.

La plupart des auteurs qui l'ont étudiée la trouvent de valeur médiocre. Loin d'être spécifique, elle donne des résultats plus inconstants encore que la réaction de l'or colloïdal. Nous l'avons trouvée trop souvent en discordance avec la réaction de Bordet-Wassermann pour continuer à l'employer.

*
* *

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DE LA RÉACTION
DE LA GOMME MASTIC

- | | |
|--|--|
| GUSTAV EMANUEL. | «Eine neue reaktion zur untersuchung der
I. cerebrospinal.» |
| » | Berlin, <i>Klin. Wochenschrift</i> , 1915, n° 3. |
| URECHIA ET JORJULESCU. | <i>C. R. Soc. de Biologie</i> , 1916, page 893. |
| K. ESKUCHEN. | <i>Neurol. Centralblatt.</i> , 16 juillet 1918. |
| BONSMANN. | <i>Deut. Arch. für Klin. med.</i> , 26 octobre 1920. |
| SCHÖNFELD. | <i>Münch. med. Woch.</i> , 23 avril 1920. |
| G. GUILLAIN, GUY LAROCHE
ET LEHELLE. | <i>C. R. Soc. de Biologie</i> , 6 novembre 1920. |

d) *Réaction de Sachs et Georgi.*

Cette méthode fut tout d'abord faite pour l'étude du sérum. Elle est basée sur la précipitation qui a lieu entre les sérums syphilitiques et les extraits cholesterinés. On l'a appliquée surtout en Allemagne, où elle a pris naissance et fut considérée comme un ersatz de la réaction de Bordet-Wassermann. Elle est de technique simple. Elle fut l'objet de nombreux travaux, surtout en Allemagne. Les résultats qu'elle fournit ne sont pas absolument comparables à ceux de la réaction de Bordet-Wassermann : il y a une légère différence en faveur de cette dernière.

Elle s'applique à l'étude du L. C. R., mais, au lieu d'employer 1^{cc} de dilution de sérum au 1/10, ce qui a lieu pour le sérum, le L. C. R. doit être employé pur.

Une grosse difficulté de la réaction consiste dans la préparation des antigènes.

Voici la technique indiquée par Sachs :

1 gramme de muscle frais de cœur de bœuf est extrait par 5^{cc} d'alcool à 96°. On mélange alors à 100^{cc} de cet extrait de cœur 200^{cc} d'alcool à 96°, plus 13^{cc} de solution de cholestérine à 1/100 dans l'alcool.

C'est là une formule moyenne d'antigène, mais il y aura lieu de l'expérimenter.

Au moment du besoin, on prélève 1 volume d'antigène que l'on mélange à 1 volume d'eau physiologique à 9/00. Lorsque le mélange est effectué, on ajoute 4 nouveaux volumes d'eau physiologique. On obtient ainsi une émulsion qui doit être légèrement opalescente, tout en restant claire et transparente.

On additionne 1^{cc} du L. C. R. à examiner de 0^{cc}5 de l'émulsion ainsi obtenue. On laisse à l'étuve à 37° pendant 2 heures, puis à la température du laboratoire pendant 18 ou 20 heures. On lit alors les résultats.

Les tubes sont examinés à la loupe, et on notera la présence ou l'absence de précipité — précipité d'ailleurs variable par son abondance et par la grosseur de ses grains. Après cette première lecture, on pourra centrifuger les tubes pendant quelques instants, ce qui rendra la réaction plus facilement lisible, les tubes négatifs restant opalescents, les autres contenant au fond du tube un précipité quelquefois léger que l'on remettra en suspension plus ou moins grosse par agitation, quelquefois au contraire formé de placards, véritables agglutinats nageant au sein du liquide après l'agitation des tubes, mais se sédimentant de nouveau rapidement.

Les auteurs allemands ont fait construire pour l'examen de ces tubes un appareil dans lequel les tubes sont placés et éclairés de telle façon que les grains soient rendus plus visibles. L'agglutinoscope de Kunh et Worphe est le type d'un de ces appareils. Avec un peu d'habitude, on arrive à s'en passer très aisément.

Les résultats peuvent être notés suivant l'abondance du précipité, quoique ce ne soit pas toujours une mesure exacte de l'intensité de la réaction. Enfin, pour certains liquides, l'interprétation sera véritablement très délicate, le liquide reste opalescent et pourtant, après centrifugation, on notera à la loupe des grains plus ou moins gros.

Notons encore qu'il faudra éviter d'employer des eaux distillées acides qui peuvent modifier le sens de la réaction. Un tube témoin, sans L. C. R., et un tube avec un L. C. R. normal devront toujours être joints à la série.

Les résultats de la réaction sont en concordance habituelle avec le Bordet Wassermann ; toutefois, dans 10 o/o des cas, on trouve un Bordet Wassermann positif et un Sachs et Georgi négatif ou douteux.

D'autre part, nous avons envisagé le cas d'un extrait-antigène ayant un pouvoir précipitant bon. Il est loin d'en être toujours ainsi. La quantité d'alcool à ajouter, la quan-

tité de solution cholestérinée doivent être déterminées, et ces titrages préalables sont longs, délicats et difficiles, car ils nécessitent d'avoir à sa disposition des L. C. R. connus et étudiés. Aussi, les expérimentateurs ont-ils proposé des extraits-antigènes de la composition qui leur a réussi personnellement.

Wollmann conseille d'employer de la poudre de cœur de bœuf broyée et desséchée dans le vide. Son extrait est ainsi composé :

Extrait de cœur sec.....	2 ^{re}
Alcool à 96°.....	45 ^{re}
Cholestérine à 1 0/0.....	1 ^{re}

Nous l'avons essayé, et nous lui préférons nettement les extraits préparés en partant du cœur frais.

Kafka a utilisé, au lieu de cœur de bœuf, le cœur humain, avec des résultats qu'il juge préférables. La quantité de solution cholestérinée qu'il emploie varie entre 10 et 13 o/o d'extrait de cœur. Dans 86 o/o des cas, il aurait eu concordance parfaite avec le Bordet Wassermann ; dans 12 cas il a eu un Wasserman positif alors que le Sachs était négatif ou douteux, dans deux cas un Sachs positif avec un Wassermann négatif.

Nous avons expérimenté des extraits en partant du cœur de bœuf frais extrait à froid, d'autres extraits à chaud, d'autres après séjour prolongé à l'étuve à 37°. Celui qui nous a donné les meilleurs résultats était un extrait à froid en partant du cœur frais. Mais nous avons observé, dans de rares cas il est vrai de L. C. R. provenant de syphilis nerveuses cliniquement latentes, des résultats négatifs, et ce fait nous a fait rejeter son emploi.

Cette méthode qui est intéressante, facile, ne nous paraît avoir qu'une valeur très relative, puisqu'à la difficulté de préparation des antigènes, s'ajoute l'incertitude des résultats et la nécessité d'un contrôle sévère par le Bordet Wassermann.

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DE LA REACTION DE SACHS ET GEORGI

SACHS ET GEORGI.....	<i>Medic. Klin.</i> , 1918, n° 33, page 805.
» » »	<i>P. Zeit.</i> , 1919, n° 93, page 46.
» » »	<i>Zeitung für Imm.</i> , vol. 37, n° 6.
» » »	<i>Münch. Med. Woch.</i> , 1919, page 440.
KAFKA.....	<i>Berl. Klin. Woch.</i> , 1919, n° 1, page 22.
»	<i>Dermat. Woch.</i> , juin 1920, n° 25.
WOLLMANN.....	<i>Bulletin Institut Pasteur</i> , 15 avril 1920.
H. RABEAU.....	<i>C. R. Société de Biologie</i> , octobre 1921.

c) *Réaction du benjoin colloïdal.*

Cette réaction fut proposée par MM. Guillaïn, Guy Laroche et Lechelle en juillet 1920 à la Société de Biologie. Devant les résultats souvent erronés de la réaction de la gomme mastic, mais trouvant cependant dans l'étude de cette réaction des indications intéressantes, ces auteurs essayèrent la réaction de précipitation avec d'autres substances résineuses en suspension colloïdale. Après avoir expérimenté un certain nombre de résines, ils s'arrêtèrent à celle du benjoin, qui fournit aisément des suspensions colloïdales comparables, et qui s'était montrée à ces auteurs d'un intérêt clinique considérable.

Nous étudierons d'abord les techniques proposées, leur valeur comparée et nous verrons les résultats de cette réaction.

TECHNIQUE ORIGINALE. — Elle nécessite deux solutions :

1° Une suspension de benjoin préparée de la façon suivante : 1 gramme de résine de benjoin est dissout dans

10^{cc} d'alcool absolu. Au bout de 48 heures, le liquide limpide est décanté. C'est la solution mère. Au moment de pratiquer une réaction, on prélève 0^{cc} 3 de cette solution alcoolique que l'on mélange très lentement à 20^{cc} de la solution chlorurée ci-dessous. On obtient ainsi une suspension très homogène ;

2° La solution chlorurée sera préparée à l'aide d'une eau récemment bi-distillée ; elle renfermera 0^{gr} 10 de NaCl chimiquement pur pour 1.000^{cc} d'eau.

On se servira pour pratiquer la réaction de pipettes et de tubes à hémolyses ordinaires ; mais il y aura lieu de veiller à la propreté absolue de cette verrerie qui sera lavée dans une solution étendue d'acide chlorydrique, puis rincée deux fois à l'eau distillée.

Le L. C. R. ne doit pas contenir de traces de sang. Enfin, comme pour la réaction de Wassermann, lorsque le liquide sera fortement albumineux et xanthochromique, il sera bon de le chauffer 10 minutes à 56° au bain-marie. Dans certains cas, la réaction, positive avant chauffage, devient négative après.

La réaction s'effectue à l'aide de seize tubes dans lesquels on verse d'abord :

Pour le 1 ^{er} tube...	0 ^{cc} 25 de solution chlorurée à 0,1 pour 1000
» 2 ^e » ...	0 ^{cc} 50 » » »
» 3 ^e » ...	1 ^{cc} 50 » » »
» 4 ^e » ...	1 ^{cc} » » »

Dans les douze autres tubes, on versera uniformément 1^{cc} de la solution chlorurée.

Le L. C. R. sera réparti de la façon suivante :

1 ^{er} tube	0 ^{cc} 75 de L. C. R. en réaction.
2 ^e »	0 ^{cc} 50 » »
3 ^e »	0 ^{cc} 50 » »

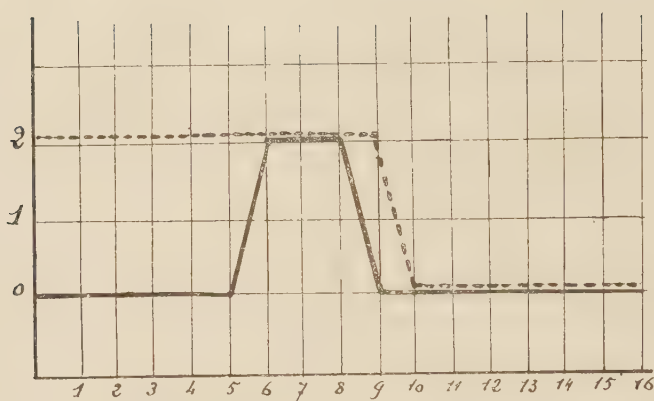
Les liquides sont soigneusement mélangés. Ces tubes contiennent : le 1^{er} et le 2^e, 1^{cc} de mélange ; le 3^e, 2^{cc}. On

prélève alors 1^{cc} du mélange du tube 3 et on le reporte dans le tube 4. Le mélange est bien brassé par aspirations successives à la pipette, et on prend 1^{cc} du tube 4 que l'on reporte dans le tube 5. On répète la même opération jusqu'au tube 15. Le centimètre cube prélevé dans ce tube est rejeté, le tube 16 devant servir seulement de témoin. Le tube 1 contient donc une dilution de 3 de L. C. R. pour 1 de solution saline. Les autres tubes contiennent des dilutions de progression géométrique de raison 1/2.

Dans tous les tubes, on ajoute alors 1^{cc} de la solution de benjoin colloïdal que l'on vient de préparer. Les tubes sont maintenus à la température du laboratoire de 6 à 12 heures. Au bout de ce temps, les précipitations ont eu lieu. Elles sont très nettes. Dans les tubes positifs, la résine forme un culot au fond du tube, le liquide surnageant étant transparent. Les tubes négatifs ont un aspect trouble identique à celui du témoin. Parfois, il y a un aspect intermédiaire (solution à demi-clarifiée avec culot), aspect qui correspond pour les auteurs à une réaction subpositive. La réaction sera notée de la façon suivante :

En ordonnées, on marquera 0, qui correspond à une absence de précipitation, 1 qui correspond au type subpositif et 2 qui correspond à la précipitation complète ; en abscisses, les numéros des tubes, ce qui sera plus simple que d'inscrire les dilutions. C'est une notation comparable à celle de la réaction de l'or. C'est celle que les auteurs ont décrite. Certains expérimentateurs, étudiant cette réaction, ont proposé la notation numérique.

La courbe normale correspondant à un L. C. R. normal non pathologique, présente une réaction de précipitation dans les tubes 6, 7, 8. La zone qui correspond aux tubes antérieurs (1, 2, 3, 4, 5) est dite zone syphilitique. Les auteurs ont décrit au delà de la zone de précipitation normale une zone dite méningitique, dont la valeur n'a pas été jusqu'ici suffisamment précisée.



Trait plein : liquide normal = 00000 222 0000000
correspondant à : cellules 1 par ^{mmc}, albumine 0,25, Wassermann négatif.

Trait pointillé : liquide de paralytique général :
= 222.222.222.000.000
correspondant à : grosse réaction cellulaire (35 par ^{mmc}, alb. 0,50, Wassermann positif = + + +.

Telle est la technique primitivement proposée, et ses notations. C'est jusqu'ici une technique d'étude. La seule phase qui nous intéresse est la phase syphilitique qui correspond aux premiers tubes de la réaction : c'est la seule précise.

Les auteurs proposèrent quelques mois plus tard (novembre 1920) une réaction simplifiée dans laquelle on utilise simplement les six premiers tubes de la réaction ; la technique reste la même, mais le centimètre cube de mélange prélevé dans le tube 5 est rejeté, le tube 6 servant de témoin. Voici cette technique :

TECHNIQUE SIMPLIFIÉE. — La réaction du benjoin, dans sa technique originale, utilise 1^{cc} 75 de L. C. R., quantité importante lorsqu'on ne dispose, comme habituellement, que d'une quantité très limitée de L. C. R.

Les auteurs ont constaté que l'on pouvait se passer des renseignements fournis par le premier tube. En outre,

dans des essais comparatifs, ils notèrent que si la solution chlorurée est nécessaire dans l'étude totale de la réaction (16 tubes), elle n'était pas nécessaire quand on utilisait seulement les premiers tubes de la réaction. D'où, d'une part, économie de L. C. R., d'autre part, simplification de la réaction. La technique est donc la suivante :

Tube 1... 0,50 eau bidistillée + 0,50 liquide C. R.

» 2... 1,50 » » + 0,50 » »

» 3... 1^{cc} » » + 1^{cc} du mélange du tube 2.

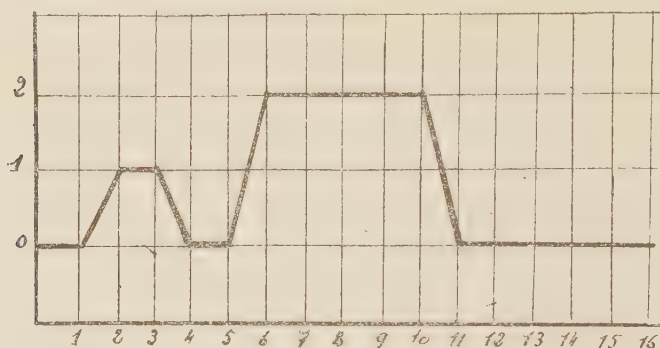
» 4... 1^{cc} » » + 1^{cc} » » 3.

» 5... Témoin 1^{cc} eau bidistillée.

Dans tous ces tubes on ajoute la suspension de benjoin et l'on note la réaction comme précédemment. Nous avons ainsi des dilutions de L. C. R. allant de 1/2 à 1/16. Cette réaction, ainsi simplifiée, devient d'une technique extrêmement facile et rapide. Elle ne nécessite aucun dosage ou triage préalables, pas de préparation plus ou moins complexe et, de ce fait, susceptible d'erreurs, ni d'antigène. Elle supprime la nécessité d'une étuve et d'une surveillance de la réaction. Lisible au bout de 6 à 8 heures, la réaction peut être lue plus tardivement, au bout de 12 ou 18 heures. Elle n'est sujette à aucune faute de technique. Les seules erreurs sont sous la dépendance de l'eau qui, mal distillée, ou telle qu'on la livre dans le commerce sous ce nom, contient souvent encore des sels susceptibles d'entraîner une précipitation spontanée de la suspension de benjoin, ce que nous indiquera le tube témoin ; de même, une verrerie mal lavée, ou insuffisamment rincée à l'eau distillée peut entraîner les mêmes erreurs. Enfin, nous avons vu qu'elle ne pouvait être pratiquée qu'avec des L. C. R. non hémorragiques, non xanthochromiques, non purulents.

VALEUR DE LA RÉACTION DANS LA SYPHILIS. — De l'ensemble des travaux des divers expérimentateurs, cette

réaction est de grande valeur. Dans la syphilis secondaire, elle marche de pair avec la réaction de Wassermann. Toutefois, il semble qu'elle apparaisse plus tardivement : C'est ainsi que nous avons constaté des réactions de Wassermann positives avec une réaction du benjoin subpositive présentant la courbe suivante qui, à elle seule, ne permet pas de conclure, et dont la valeur se trouve précisée par la réaction de Wassermann qui est positive.



Réaction méningée au cours d'une syphilis récente : réaction cellulaire forte : 40 par millimètre cubes. — alb. 1,10. — Wassermann positif. — Réaction du benjoin subpositive.

Dans la paralysie générale, la précipitation du benjoin est constante, s'étendant jusqu'au tube 9 ou 10, parfois jusqu'au tube 12 ou 13, sans interruption, ou avec phases, la précipitation ayant lieu dans tous les tubes, mais beaucoup moins complètement dans certains.

Dans le tabes, la phase de précipitation est d'ordinaire moins prolongée : elle s'arrête généralement au tube 5 ou 6. Dans les cas anciens, elle peut avoir le type subpositif, ou même être entièrement nulle.

Dans les formes évolutives de la syphilis cérébro-spinale, la réaction est le plus souvent positive. Mais s'il s'agit de lésions cicatricielles, de séquelles, la réaction est le plus souvent négative.

SPÉCIFICITÉ DE LA RÉACTION. — Si, dans certains cas, la réaction a été trouvée négative alors qu'il s'agissait de syphilis nerveuse ainsi que les signes cliniques d'une part, la réaction de Wassermann positive d'autre part, en témoignaient, par contre elle n'a jamais été trouvée positive en dehors de la syphilis. MM. Duhot et Crampon, de Lille, ont pu observer dans des cas d'encéphalite épidémique des réactions de Wassermann douteuses ou positives, alors que la réaction du benjoin était entièrement négative. Ces auteurs insistent sur sa valeur dans ces cas où le diagnostic entre l'encéphalite et la syphilis méningée peut être particulièrement difficile.

M. Machebœuf, dans le laboratoire de M. G. Bertrand, à l'Institut Pasteur, a essayé de se rendre compte du mécanisme de la réaction. Il a successivement étudié l'action des divers éléments du L. C. R. sur la réaction, action des sels, des albumines, des globulines. De ses expériences, résulte que ce sont les globulines qui jouent le rôle le plus important dans la réaction, les albumines vraies étant sans pouvoir flocculant mais les sels étant nécessaires, car ils favorisent par la présence de leurs ions positifs bivalents la décharge des micelles de la suspension de benjoin colloïdal chargées d'électricité négative.

Cette réaction nous paraît donc très intéressante en pratique de par la simplicité et la rapidité de sa technique qui n'expose pas à des fautes matérielles ou à des interprétations délicates, et de par ses résultats. Toutes les fois que la quantité du L. C. R. nous l'a permis, nous l'avons étudiée comparativement à la réaction de Wassermann, à laquelle elle s'est montrée d'ordinaire parallèle.

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DU BENJOIN COLLOÏDAL

G. GUILLAIN, GUY LAROCHE

ET LECHELLE.....	<i>Soc. de Biologie</i> , 31 juillet 1920, p. 1199.
»	<i>Soc. Méd. Hôpitaux</i> , 5 novembre 1920, p. 12.
»	<i>Soc. de Biologie</i> , 6 novembre 1920, p. 1380.
»	» » 4 décembre 1920, p. 1518.
»	<i>Soc. de Neurologie</i> , 5 janvier 1921.
»	<i>Soc. de Biologie</i> , 15 janvier 1921, p. 81.
»	» » 28 mai 1921, p. 966.
»	» » 4 juin 1921.

G. GUILLAIN, GUY LAROCHE,

LECHELLE ET MACHEBŒUF.	» » 30 avril 1921.
»	<i>Presse Médicale</i> , 28 septembre 1921.

DUHOT ET CRAMPON..... *Soc. de Biologie*, novembre 1920, p. 1421.

» *Soc. Méd. des Hôpitaux*, mars 1921, p. 307.

TARGOWLA *Soc. de Clinique mentale*, 3 mars 1921.

» *Soc. de Biologie*, 16 juillet 1921, p. 336.

HUBER » » 12 mars 1921.

PAUZAT Réunion biologique de Bordeaux, 1^{er} mars 1921.

R. BENARD..... *Soc. de Biologie*, juillet 1921.

WEIL, DUFOURT, CHAPOVITCH Réunion biologique de Lyon, 1921.

CRESTAN, RISER & STILLMUNKES *Bull. de l'Académie de Méd.*, juillet 1921.

MACHEBŒUF *Soc. de Biologie*, 30 août 1921.

H. RABEAU. » » octobre 1921.

CHAPITRE V

Recherches accessoires : a) Chlorures ;
b) Urée ; c) Sucre.

a) *Dosage des chlorures.*

Le dosage des chlorures peut être fait de la façon suivante, à l'aide d'une liqueur titrée de nitrate d'argent. On dissout dans un litre d'eau distillée 5 gr. 814 de nitrate d'argent récemment fondu et pesé très exactement ; cette solution, que l'on conserve dans un flacon jaune bouché à l'émeri, doit correspondre volume à volume à la solution à 10 grammes de NaCl fondu par litre d'eau distillée. On se servira d'une solution de chromate jaune de potasse à 1/10 comme indicateur :

Dans un ballon, on met 2 cc de L. C. R. que l'on dilue avec 50 cc d'eau distillée, puis on ajoute 15 gouttes de solution de chromate de potasse. On verse alors la solution de nitrate d'argent jusqu'à virage, on s'arrêtera lorsque la liqueur prend une teinte rouge brique. C'est un dosage à lecture directe : le nombre de grammes de chlorure de sodium par litre est égal au nombre de centimètres cubes de la solution de nitrate d'argent employés.

Tel est le procédé indiqué par Mestrezat et que nous avons employé.

Récemment, MM. Pringault et Berton (*Société de Biologie de Marseille*, 15 février 1921, page 417) ont indiqué un procédé de dosage rapide dont voici la technique.

Le principe de l'appareil est le suivant : Précipiter le nitrate d'argent à l'état de chlorure d'argent ; on utilise deux tubes, l'un portant une échelle graduée empiriquement, l'autre servant à comparer l'opacité du liquide à essayer. La hauteur du liquide, après obtention d'une opacité égale, exprime en poids la quantité de chlorures par litre de L. C. R.

Les réactifs sont les suivants :

1° Pour la précipitation des chlorures, on utilise la liqueur décimale d'azotate d'argent de la formule habituelle :

$\text{NO}^3 \text{Ag}$ 17 grammes.
 $\text{NO}^3 \text{H}$ 4 cc.
Eau distillée Q. S.. 1000 cc.

2° La solution chlorurée a pour formule :

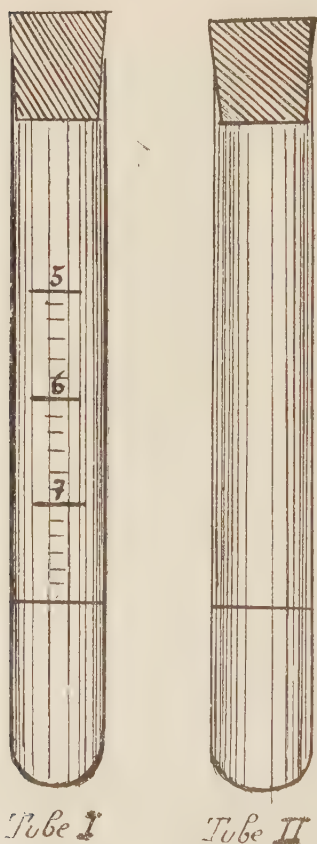
Na Cl 8 grammes.
Eau distillée Q. S.. 1000 cc.

MODE OPÉRATOIRE :

a) Dans le tube 2, verser au moyen d'une pipette 1 cc de L. C. R. ; ajouter de l'eau distillée jusqu'au trait marqué ; laisser tomber 2 gouttes de liqueur décimale d'azotate d'argent. Boucher et mélanger.

b) Dans le tube 1, verser 1 cc de la solution de chlorure et 2 gouttes de la liqueur d'argent. Boucher et effectuer le mélange.

La lecture se fera au bout de 5 minutes, le dos tourné à la lumière. L'opalescence



étant plus forte dans le tube 1, verser de l'eau distillée jusqu'à obtention d'une opacité égale à celle du tube 2, en ayant soin de bien mélanger après chaque addition d'eau, en agitant le tube et le retournant.

Il sera bon d'opérer toujours sur des L. C. R. centrifugés. S'ils sont fortement albumineux, précipiter l'albumine par 4 gouttes d'acide trichloracétique à 30 o/o.

Cet appareil peut rendre des services en clinique par sa simplicité, mais nous lui préférons le procédé habituel qui, tout en n'étant pas sensiblement plus long, est beaucoup plus précis.

Ce dosage fait d'ailleurs partie des dosages accessoires qui n'apportent pas d'ordinaire de renseignements particuliers dans l'étude du L. C. R. des syphilitiques.

b) *Dosage de l'Urée.*

Si l'on constate chez un syphilitique un processus d'intoxication rénale, on pourra procéder au dosage de l'urée dont le taux, dans un L. C. R. normal, est identique à celui du sang, de 0,20 à 0,40. Ce dosage se fera comme dans le sang, mais, du fait que l'on dispose habituellement de quantités moindres de liquide C. R., certains auteurs (Mestrezat) ont fait construire de petits uréomètres dans lesquels le tube est plus étroit, de telle sorte qu'un petit volume de gaz occupe une hauteur telle que son évaluation est plus facile à noter. L'uréomètre de Ambard et Hallion, récemment modifié par Guillaumin, convient très bien pour ce dosage.

Le dosage s'effectue, comme pour l'urine, à l'hypobromite de soude ; seulement, la prise d'essai sera de 4^{cc} ce dont on tiendra compte dans les calculs. Nous ne nous étendrons pas davantage sur ce dosage dont le procédé est classique.

c) *Dosage du sucre.*

On n'est pas encore actuellement fixé d'une façon exacte sur la valeur de ce dosage dans le L. C. R. Autrefois, on considérait qu'une diminution de sucre dans le L. C. R. était caractéristique d'une méningite microbienne. Quoique ceci reste la règle générale, il n'est pas cependant impossible de trouver un chiffre de sucre normal, alors que l'examen bactériologique a décelé une infection microbienne. Pour les syphilitiques, on ne sait pas s'il y a augmentation ou diminution du sucre ou des substances réductrices contenues dans le L. C. R. Les chiffres donnés par les divers auteurs oscillent autour du chiffre que Mestrezat considérait comme normal, c'est-à-dire au moins 0 gr. 50 par litre. Personnellement, les chiffres que nous a donnés la méthode précise que nous employons, et qui est celle du professeur Deniges, sont un peu plus forts, ils vont de 0,65 à 0,70 pour les L. C. R. normaux. Récemment, le dosage du sucre a pris un intérêt tout particulier du fait qu'il semblait pouvoir être dans les cas d'encéphalite un procédé, en l'absence d'autres plus précis, capable d'orienter le diagnostic vers cette affection. La plupart des auteurs admettent en effet qu'il y avait dans ce cas hyperglycorachie, alors que pour la syphilis le chiffre de glucose était normal. Dernièrement, pourtant, MM. Polonowski et Duhot sont venus infirmer cette opinion, car leurs dosages par le procédé que nous indiquerons plus loin leur avaient montré chez des sujets normaux des taux de 0,75 à 1,25 de sucre par litre, ce qui est loin du taux que l'on considérait comme normal.

La règle, qui peut présenter des exceptions, est que la diminution du sucre ou des substances réductrices du L. C. R., est d'ordinaire proportionnelle au degré d'infection microbienne. Cette règle surtout importante pour

établir le diagnostic de méningite cérébro-spinale, comporte un corollaire, à savoir que l'évolution du taux du sucre au cours d'une méningite cérébro-spinale permet souvent de préciser le pronostic, la disparition du sucre au cours de la convalescence, par exemple, venant faire prévoir une rechute.

Au cours des méningites chroniques de la syphilis, le taux du sucre est normal ; il est aussi normal dans les méningites aiguës précoces.

Au contraire, dans l'encéphalite épidémique, il est de règle de noter son augmentation. Nous avons indiqué ces faits, car ils expliquent pourquoi, dans l'examen du L. C. R. syphilitique, le dosage du sucre peut avoir une importance.

Les procédés de recherche du sucre du L. C. R. sont nombreux. Certains auteurs se contentent d'une appréciation grossière : ils prélèvent 2^{cc} de L. C. R. auxquels ils ajoutent trois gouttes de liqueur de Fehling. Le mélange est porté à l'ébullition : un liquide normal donne un précipité rouge abondant ; si la liqueur reste bleue, ou change de couleur sans produire de précipité, le liquide est pathologique, le sucre est diminué, ou absent.

Ce procédé est grossier, mais peut cependant fournir des renseignements intéressants.

Nous nous étendrons plutôt sur les méthodes de dosage, à proprement parler, et parmi elles nous en retiendrons quatre :

- 1^o Méthode de Denigès ;
- 2^o » de Bertrand, modifié par Sat et Ronfaut ;
- 3^o » de Folin et Wu ;
- 4^o » de Polonowski et Duhot.

1^o MÉTHODE DE DENIGÈS. — Son principe est le suivant : mettre en contact, au bain-marie, un volume déterminé de

liqueur de Fehling et de L. C. R., et doser le cuivre non réduit par la méthode cupro-cyano-argentimétrique.

L'opération se fait en deux temps :

a) *Réduction du cuivre.* — Mettre dans un tube à centrifugeur 5^{cc} de L. C. R. (on pourra à la rigueur opérer sur des quantités inférieures, 2 ou 3^{cc} par exemple) ; ajouter 1^{cc} de réactif de Courtonne ; agiter. Ajouter alors 1^{cc} de solution de sulfate de soude saturée. Centrifuger ; décantier le liquide dans un tube à essais de 25^{cc}. Laver deux fois de suite le précipité avec 2 ou 3^{cc} d'eau distillée et verser les eaux de lavage dans le tube à essais. On a ainsi une solution renfermant 5^{cc} de L. C. R. déféqué.

Ajouter dans le tube à essais 5^{cc} de liqueur cuivrique et 5^{cc} de liqueur alcaline. Boucher le tube pour éviter la concentration et porter au bain-marie bouillant pendant 20 minutes. Après ce temps, centrifuger, décantier la liqueur bleue dans un vase à saturation de 4 à 500^{cc}, laver deux fois de suite le précipité d'oxyde de cuivre avec 5^{cc} d'eau distillée bouillie, et ajouter les eaux de lavages à la solution bleue décantée.

b) *Dosage du cuivre non réduit.* — Il n'y a plus qu'à doser le cuivre non réduit en appliquant la méthode cupro-cyano-argentimétrique. Rappelons en quelques mots son principe : On sait que les sels cuivriques en solution ammoniacale forment avec les cyanures alcalins des combinaisons doubles qui sont incolores et très instables. Dans le cas qui nous intéresse, le cyanure double formé, mis en présence d'azotate d'argent, lui cède une partie de son cyanogène, dans des proportions variant évidemment un peu, surtout d'après l'alcalinité du mélange ; mais en opérant toujours dans les mêmes conditions, ces écarts deviennent nuls et la méthode est tout-à-fait précise. C'est ainsi qu'en présence de 2 gr. 60 de gaz ammoniac anhydre, répartis dans un volume de liquide total de 120^{cc}, un

centigramme de cuivre dissimulé à l'argent $2^{\text{cc}} 5$ de cyanure de potassium N/10 (équivalent volume à volume à une solution d'azotate d'argent N/10) ou, pour nous exprimer autrement, chaque centimètre cube de cyanure dissimulé représente 4 milligrammes de cuivre. Nous rappelons que pour avoir un poids de 2 gr. 60 de gaz ammoniac, en utilisant les solutions de commerce, il faut environ 12^{cc} d'ammoniaque à 25° B., ou 17^{cc} à 22° B. Il est préférable évidemment de doser soi-même l'ammoniaque alcalimétriquement, comme l'indique Denigès.

Ces conditions étant posées, on opère de la façon suivante :

On ajoute dans le vase contenant le volume v représentant la solution cuivrique décantée et les eaux de lavage, un volume v' d'ammoniaque contenant 2 gr. 60 de gaz ammoniac, puis 20^{cc} de cyanure de potassium N/10 ; ajouter 1^{cc} de solution d'iodure de potassium à 10 o/o qui servira d'indicateur. Verser enfin $99 - (v + v')$ centimètres cubes d'eau distillée. Laisser tomber goutte à goutte l'azotate d'argent N/10 jusqu'à opalescence faible mais persistante. Si l'on a employé n^{cc} d'argent, la valeur $(20 - n)^{\text{cc}}$ représentera le cyanure dissimulé par le cuivre à l'argent, et la quantité X de cuivre non réduit dans les 5^{cc} de liqueur cuivrique employée sera donnée par l'équation

$$(20 - n) 0,004 = X.$$

Mais nous devons ajouter à cette quantité X le poids du cuivre réduit normalement, en dehors de l'action du glucose, par le seul fait du séjour au bain-marie pendant 20 minutes. Comme l'a constaté Bertrand, dans les conditions où nous opérons, cette fraction est égale à 0,00078. Notre quantité de cuivre non réduit devient donc $X + 0,00078$.

Or, nos 5^{cc} de liqueur cuivrique (à 34 gr. 65 de $\text{SO}^4\text{Cu} + 5 \text{H}^2\text{O}$ par litre) contenaient primitivement 0,0435 de

cuivre ; la différence entre cette quantité de cuivre mise en réaction et celle retrouvée par le dosage nous donnera la quantité Q de cuivre réduit par le glucose de 5^{cc} de L. C. R. Nous aurons donc :

$$Q = 0,0435 - (X + 0,00078).$$

Il nous sera facile de transformer cette quantité de cuivre Q en glucose en nous reportant aux tables établies par Bertrand :

CUIVRE en milligr.	GLUCOSE ANHYDRE en milligr.	CUIVRE en milligr.	GLUCOSE ANHYDRE en milligr.
1,05	0,5	10,22	5
2,02	1	12,42	6
4,08	2	14,22	7
5,18	2,5	16,09	8
6,17	3	17,82	9
8,11	4	19,66	10

Soit la quantité G de glucose correspondant à Q. La teneur de L. C. R. en glucose sera par litre $\frac{G \times 1000}{5}$, ou, si l'on a opéré sur n^{cc} de L. C. R., $\frac{G \times 1000}{n}$.

Cette méthode est très sensible, elle nous a permis dans certains cas d'opérer sur 2 ou 3^{cc} de L. C. R. Elle nous a donné des résultats extrêmement précis, comparativement avec des solutions de glucose titrées. Elle a l'avantage d'être simple, rapide, et de ne nécessiter aucun appareil particulier, aucune filtration longue et ennuyeuse ; elle fait usage de solutions couramment employées dans les laboratoires. C'est elle que nous avons adoptée et qui nous a donné toujours toute satisfaction. Nous rappellerons qu'avec elle, nous avons trouvé pour les L. C. R. normaux des chiffres un peu supérieurs à ceux indiqués par Mestrezat ; nos chiffres oscillent, en effet, autour de 0,70.

b) MÉTHODE DE BERTRAND. — *Principes de la méthode.*
— Réduire la liqueur de Fehling par le L. C. R. par

contact prolongé au bain-marie ; recueillir l'oxydure de cuivre formé : le dissoudre dans une solution de sulfate ferrique, et doser le sel ferreux déplacé par le cuivre au moyen d'une solution titrée de permanganate de potasse.

Application. — Prendre 5^{cc} de L. C. R. déféqué ; ajouter 5^{cc} de liqueur cuivrique, plus 5^{cc} de liqueur alcaline. Boucher et mettre au bain-marie bouillant pendant 20 minutes. Recueillir l'oxydure formé sur un tube à amiante : pour cela, placer le tube à amiante sur une fiole conique à filtration, le tube à amiante étant prolongé par un tube de verre coudé deux fois et plongeant dans le liquide de réduction. Par aspiration, tout le liquide passe sur le tube à amiante ainsi que le précipité. Laver l'oxydure ainsi recueilli à l'eau distillée bouillie, puis le dissoudre dans la solution acide de sulfate ferrique après s'être assuré qu'elle ne réduit pas le permanganate. La dissolution doit se faire de la façon suivante : on fait passer par aspirations successives (8 ou 10 aspirations afin de prolonger le contact du liquide), 10^{cc} de liqueur ferrique. Après dissolution de l'oxydure de cuivre, on lave le tube à amiante avec de l'eau distillée bouillie, toujours par aspiration, et on recueille les eaux de lavages de façon à avoir au total un volume de 40^{cc}. On verse ensuite goutte à goutte une solution de permanganate N/10, ou mieux N/50 jusqu'à virage rose. Le terme de la réaction est très net.

Pour les calculs, on sait que :

1^{cc} de permanganate N/10 correspond à 0 gr. 0056 de fer au minimum, ou 1^{cc} de permanganate N/50 correspond à 0 gr. 00112 de fer au minimum.

Dans ces conditions, le nombre de centimètres cubes de permanganate employé pour le virage, multiplié par le facteur propre, nous donnera la quantité de fer déplacé par le cuivre. Pour traduire cette quantité en cuivre, il

suffit de se rappeler que deux atomes de cuivre précipités par le sucre du L. C. R., correspondent à deux molécules de sulfate ferreux, c'est-à-dire à deux atomes de fer à oxyder par le permanganate. Il n'y a donc qu'à multiplier la quantité de fer obtenue par le rapport :

$$\frac{63,6}{55,9} = 1,1377$$

pour avoir son titre en cuivre.

En se reportant aux tables établies par Bertrand, on voit de suite la quantité de glucose correspondant au cuivre réduit. Une règle de trois donnera la quantité de glucose par litre.

Nous donnons ci-dessous les tables de Bertrand, en rappelant que dans les conditions où nous opérons, nous avons toujours une réduction normale de 0 milligr. 78, en l'absence totale de sucre.

GLUCOSE ANHYDRE en milligr.	CUIVRE en milligr.	GLUCOSE ANHYDRE en milligr.	CUIVRE en milligr.
0.....	0,78	5.....	11,—
0,5.....	1,83	6.....	13,20
1.....	2,80	7.....	15,—
2.....	4,86	8.....	16,87
2,5.....	5,96	9.....	18,60
3.....	6,95	10.....	20,44
4.....	8,89		

C'est une méthode très précise, mais plus longue que la précédente et nécessitant un système de filtration particulier.

c) MÉTHODE DE FOLIN ET WU. — *Principes de la méthode.*
— Réduction au bain-marie d'une solution alcaline d'oxyde de cuivre par le L. C. R., et dosage de l'oxyde cuivreux formé, en utilisant la coloration bleue qu'il donne avec un réactif phospho-molybdotungstique. On utilise pour ce dosage des solutions étalon de glucose.

Préparation des réactifs. — 1^o Solution alcaline d'oxyde de cuivre : Dissoudre 70 grammes de carbonate de soude anhydre dans 400^{cc} d'eau environ. Introduire dans un ballon jaugé de 1.000^{cc}. Ajouter 7 gr. 50 d'acide tartrique, puis, après dissolution, 4 gr. 50 de sulfate de cuivre cristallisé. Agiter et compléter à 1.000^{cc} ;

2^o Solution titrée de glucose : Dissoudre 1 gramme de glucose pur anhydre dans Q. S. d'eau distillée pour 100^{cc} (ajouter une trace de xylène ou de toluène pour assurer la conservation). Au moyen de cette liqueur mère, on fera des dilutions à 1/5.000 et 1/10.000 de sucre. Ces deux dernières solutions ne se conservant pas bien, devront être renouvelées chaque mois. La solution mère se conserve indéfiniment ;

3^o Réactif phospho-molybdotungstique de Folin et Wu : Dans un ballon de un litre, introduire 35 grammes d'acide molybdique et 5 grammes de tungstate de soude. Ajouter 200^{cc} de soude à 10 o/o et 200^{cc} d'eau. Faire bouillir de 20 à 40 minutes, à feu vif, de façon à chasser l'ammoniaque contenu dans l'acide molybdique. Refroidir, diluer à 350^{cc} environ et ajouter 125^{cc} d'acide phosphorique à 85 o/o. Compléter à 500^{cc}.



Technique opératoire. — Opérer la réduction dans des tubes de forme spéciale jaugés à 25^{cc} (voir figure) et construits de telle façon que la surface du liquide (2^{cc} de solution sucrée + 2^{cc} de solution cuivrique) se trouve dans la partie étroite. Prendre trois tubes ainsi construits et introduire :

Tube 1 : 2^{cc} de L. C. R.

Tube 2 : 2^{cc} de solution titrée à 1/10000.

Tube 3 : 2^{cc} de solution titrée à 1/50000.

Ajouter dans les trois tubes 2^{cc} de solution alcaline d'oxyde de cuivre.

Maintenir les tubes au bain-marie bouillant pendant 10 minutes, puis les transporter dans un bain d'eau froide où on les laissera 3 ou 4 minutes sans agiter. Ajouter ensuite dans chaque tube 2^{cc} de réactif phospho-molybdotungstique, et après dissolution de l'oxyde cuivreux, compléter la solution bleue obtenue à 25°. Boucher avec un bouchon de caoutchouc, bien mélanger jusqu'à coloration homogène et doser colorimétriquement.

Les deux étalons préparés contenant 0 milligr. 2 et 0 milligr. 4 de glucose, permettent pratiquement les dosages colorimétriques dans tous les cas, mais il faut se rappeler que la coloration bleue se développant plus rapidement dans les solutions chaudes, il importe que les tubes soient à la même température quand on ajoutera le réactif.

Ce procédé est assez rapide, mais il n'a pas la rigueur des dosages volumétriques précédents. Il nous a donné, comparativement avec des solutions étalon sucrées, des chiffres un peu faibles. Enfin il nécessite l'emploi de réactifs spéciaux et d'un colorimètre. Nous rappelons à ce propos que l'on peut se passer du colorimètre de Dubose ou d'un autre appareil coûteux en utilisant le petit colorimètre le « simplex », du professeur Blarez (G. Berlemont, constructeur). Il consiste essentiellement en deux tubes cylindriques en verre, à fond plat et qui sont gradués en millimètres. Ces deux tubes sont maintenus par une pince métallique double. On place dans un des tubes 1 ou 2^{cc} du liquide étalon (celui qui se rapproche le plus du liquide à doser, tout en étant plus coloré que lui), et dans le second tube on fait couler, au moyen d'un tube effilé, le

liquide coloré à doser, jusqu'à ce que, en regardant par-dessus une feuille de papier blanc, bien éclairée et inclinée à 45°, on observe l'égalité des teintes. On redresse alors les tubes, on lit la hauteur des liquides et on fait les calculs d'après l'équation habituelle :

$$\frac{q}{x} = \frac{h'}{h}, \text{ d'où } x = q \frac{h}{h'}$$

dans laquelle :

q = titre de la solution étalon par litre ;

h = hauteur en millimètres du liquide dans le tube témoin ;

h' = hauteur en millimètres du liquide à doser dans le second tube ;

x = teneur en glucose par litre du liquide céphalo-rachidien examiné (1).

d) MÉTHODE DE POLONOWSKI ET DUHOT — Polonowski Duhot, et à la Société de Biologie, en mars 1921, ont présenté le procédé de dosage suivant du sucre dans le L. C. R. : 5^{cc} de L. C. R. sont additionnés de 1^{cc} 05 de réactif de Courtonne, puis, après dépôt du précipité, on ajoute 2^{cc} 5 d'une solution concentrée de sulfate de soude. On centrifuge le mélange dans un grand tube, on lave deux ou trois fois le précipité ; tous les liquides sont alors réunis et additionnés de 6^{cc} de liqueur de Fehling préparée suivant le procédé de Bertrand.

L'oxydule est séparé du liquide surnageant après centrifugation. Au lieu de filtrer sur amiante, on peut laisser le quart du liquide surnageant, puis, après centrifugation et additions successives d'eau distillée, on arrive à se débarrasser de toute trace de la liqueur alcaline primitive. Le culot est redissout dans 5 à 6^{cc} de sulfate ferrique, toujours dans le même tube. Puis on procède au dosage par le permanganate de potasse.

(1) On peut construire soi-même l'appareil en prenant deux tubes de verre à fond plat de 10^{cm} de long et de 1^{cm} de diamètre, et en collant sur les 2 tubes un ruban de papier gradué en millimètres, le zéro de la graduation partant du fond des tubes.

Par cette méthode, les auteurs ont trouvé des taux de sucre beaucoup plus élevés que ceux fournis par les autres expérimentateurs. Pour eux, les valeurs normales oscilleraient entre 0,75 et 1,25, et rien, d'après eux, n'autorise à conclure à l'hyperglycorachie dans l'encéphalite épidémique.

Recherche de l'Acétone.

Elle sera rarement pratiquée. L'application par Derrien au L. C. R. du procédé simple de Frommer-Emile Wiz est d'une technique facile. A 2^{cc} de L. C. R. on ajoute trois gouttes d'une solution au 1/10 d'aldéhyde salicylique dans l'alcool et une pastille de potasse. Après agitation du mélange on chauffe, doucement de façon à ne pas dépasser 70° ; un anneau cramoisi révélera la présence de l'acétone.

BIBLIOGRAPHIE DE L'ÉTUDE DU DOSAGE DU SUCRE

- DENIGÈS Précis de Chimie analytique. Titrimétrie générale.
- » *Annales de Chimie et de Physique*, tome VI 7^{me} série, 1895.
- BLAREZ *Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1906.
- CHELLE *Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, mai 1914.
- MESTREZAT Thèse, Montpellier, 1912, p. 25.
- M. P. WEIL *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, pp. 364 et 367.
- MESTREZAT *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, 11 mai.
- MESTREZAT, WEISSENBACH
ET BOUTTIER *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, p. 655.
- WEISSENBACH ET MESTREZAT *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, p. 822.
- GOIFFON ET NEPVEU *C. R. Soc. de Biologie*, 1920, 7 février.
- FOLIN ET WU *Journal of Biolog. Chemistry*, t. XXXVII, p. 81, 1919.
- » *Journal of Biolog. Chemistry*, tome XLI, p. 367, 1920.
- FONTAS ET THIVOLLE *Bulletin de la Soc. de Chimie biol.*, juin 1921, n° 5: « Méthode de microdosage manganométrique du Glucose, application au sang et au L.C.R. »
- POLONOWSKI ET DUHOT *Soc. de Biologie*, mars 1921.
- Biologie Médicale* (F. Billon, Etablissements Poullenc, juin, juillet 1921).
- LEVADITI ET MARIE *Arch. int. de Neurologie*, janvier-fév. 1921, pp. 3-20.
- R. TARGOWLA *Annales de Médecine*, tome X, n° 4, octobre 1921, p. 275.
-

CONCLUSIONS

Les recherches récentes des syphiligraphes ont montré la nécessité de la ponction lombaire pour établir le bilan pathologique d'un syphilitique. M. Ravaut a montré qu'elle devait être pratiquée aux alentours de la 4^{me} et de la 10^{me} année. Ce sont les périodes où on peut le mieux déceler les méningites latentes. Les syphiligraphes sont d'accord pour la pratiquer avant le mariage.

L'examen du L. C. R., retiré par ponction lombaire, comporte l'étude des cellules, celle de l'albumine, celle des réactions spécifiques.

L'étude des cellules doit toujours être faite comparative-ment par centrifugation et par numération. La numération qui permet de suivre plus exactement les variations des réactions cellulaires peut, dans certains cas, conduire à des erreurs, du fait de l'examen tardif du L. C. R. et de la sédimentation ou de l'agglomération des éléments cellulaires.

L'étude de l'albumine doit être faite par les méthodes diaphanométriques, soit que l'on emploie l'échelle de Mestrezat, soit que l'on se serve de l'albuminimètre de MM. Ravaut et Boyer. Les méthodes par précipitations exposent à des erreurs, par suite de la rétractilité plus ou moins grande du coagulum ou de son tassement.

L'étude séparée des albumines et les diverses méthodes proposées ne nous semblent pas avoir une valeur pratique suffisante pour être retenue et la recherche globale des albumines est préférable.

La réaction de Wassermann doit toujours être pratiquée. L'antigène de foie hérédo-syphilitique nous a donné des résultats plus nets que les antigènes artificiels, qui demandent à être contrôlés et expérimentés en présence d'un antigène de foie d'hérédo. Nous pensons que la technique des doses croissantes de L. C. R. est préférable à celle des doses fixes, parce qu'elle permet de mieux préciser l'intensité de la réaction.

A côté d'elle, et parallèlement, nous pratiquons la réaction du benjoin colloïdal qui a l'avantage d'une technique simple et d'une lecture facile, et qui nous donne toujours des résultats parallèles à la réaction de Wassermann.

Accessoirement, la recherche du sucre, de l'urée et des chlorures, peut être pratiquée. La plus intéressante est celle du sucre ou des substances réductrices, mais elle a l'inconvénient d'être d'une technique longue, délicate, et d'utiliser des quantités assez importantes de L. C. R.

L'examen chimique du L. C. R. a donc en pratique une valeur considérable, et nous estimons qu'avec les techniques que nous venons d'indiquer il peut être facilement pratiqué. Joint à l'étude de la réaction cellulaire, il est capable de fournir au clinicien des renseignements de grande importance sur l'état de l'axe cérébro-spinal et, de ce fait, sur le pronostic de la maladie.

VU :

Le Doyen,

D^r C. SIGALAS.

VU Bon à imprimer :

Le Président,

L. CHELLE.

VU et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 22 décembre 1921.

Le Recteur de l'Académie,

R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

par ordre alphabétique des noms d'auteurs

A

ANGLADA : Thèse, Montpellier, 1909.

B

BABONNEIX ET JAVILLIER : *Soc. méd. des Hôpitaux*, 11 janv. 1918.

BARKER, CROSS ET ESWIN : *American Journal of the Med. Scienc.*, 1920, page 157.

BENARD R. : *Société de Biologie*, juillet 1921.

Biologie médicale : F. Billon. Etabliss. Poulenc, juin-juillet 1921.

BLAREZ : *Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1906.

BLOCH : *Société de Biologie*, 6 novembre 1913.

BLOCH ET POMARET : *Société de Biologie*, février 1921.

BORY : *Société de Biologie*, 9 février 1913.

— » 9 mars 1915.

BOVERI P. : *Münch. med. Woch*, 2 juin 1914.

— *Revue de Neurologie*, 1920, n° 7.

BOYER : *Paris médical*, 15 juin 1918.

C

CARL LANGE : Berlin, *Klin. Woch.*, 1912, n° 19, page 897.

— *Zeit. für Chimiotherapie*, 1919, page 44.

CESTAN, RISER ET STILLMUNKES : *Bull. de l'Académie de Méd.*, juillet 1921.

DE CRINIS ET FRANK : *Münch. Med. Woch*, 1914, n° 22.

CHELLE : *Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, mai 1914.

COHEN : *Inaug. Dissert. Münch.*, 1914.

D

DENIGÈS : « Précis de Chimie analytique. — Titrimétrie générale. »

— *Annales de Chimie et de Physique*, t. VI, 7^e série, 1895.

DESMOULIÈRES : *Comptes rendus, Académie des Sciences*, 1912.

— *Comptes rendus, Académie des Sciences*, janvier 1913.

DUHOT ET CRAMPON : *Société de Biologie*, nov. 1920, page 1421.

— *Soc. méd. des Hôpit.*, mars 1921, page 307.

E

ESKUCHEN K. : *Zeit für die Gesam. Neuro. und Pysch.*, 1914, t. XXV, page 486.

— *Neuro centralblatt*, 1914, page 1026.

— » 1918, page 480.

— » 16 juillet 1918.

F

FERRAND M. : *Gazette des Hôpitaux*, novembre 1908.

FOIX ET BLOCH : *Gazette des Hôpitaux*, 1912.

FOLIN ET WU : *Journal of Biolog. Chemistry*, t. XXXVII, p. 81, 1919

— *Journal of Biolog. Chemistry*, t. XLI, p. 367, 1920.

FONTAS ET THIVOLLE : *Bulletin de la Société de Chimie biol.*, juin 1921, n^o 5 : « Méthode de microdosage manganométrique du glucose, application au sang et au liquide céphalo-rachidien. »

FORDYCE : *The American Journal of Syphilis*, 119, p. 337.

G

GENOESE G. : *Il Policlinico*, 1919.

GOIFFON ET NEPVEU : C. R. *Société de Biologie*, 1920, 7 février.

GRULEE ET MOODY : *American Journal of Children diseases*, janvier 1919.

GUILLAIN G., GUY LAROCHE ET LEHELLE : C. R. *Société de Biologie*, 6 novembre 1920.

— *Société de Biologie*, 31 juillet 1920.

— *Soc. méd. Hôpitaux*, 5 novembre 1920, page 12.

— *Société de Biologie*, 6 novembre 1920, page 1380.

— » 4 décembre 1920, page 1518.

— *Société de Neurologie*, 5 janvier 1921.

— *Société de Biologie*, 15 janvier 1921, page 81.

— » 28 mai 1921, page 966.

— » 4 juin 1921.

GUILLAIN G., GUY LAROCHE :

LECHELLE ET MACHEBŒUF : *Société de Biologie*, 30 avril 1921.

— *Presse médicale*, 28 septembre 1921.

GUILLAIN ET PARENT : *Revue Neurologique*, 2 avril 1903.

GUSTAV EMANUEL : « Eine neue reaktion zur untersuchung der l. cerebrospinal ».

— Berlin, *Klin. Wochenschrift*, 1915, n° 3.

H

HANS EICKE : *Münch. Med. Woch.*, 1913, n° 49.

HAGUENAU J. : Thèse, Paris, 1920, et *Annales de Médecine*, 1921.

HAUPTMANN : *Deut. Zeit. f. Nerv.*, 1910, vol. 42.

HUBER : *Soc. de Biologie*, 12 mars 1921.

HUDOVERNIG : *Neuro Zentral*, 1917.

I, J

JAEGER ET GOLDSTEIN : *Zeit. für die Ges. Neuro. und Psych.*, 1912.

JEANSELME ET CHEVALLIER : *Revue de Médecine*, août 1912.

JUPILE O. ET LEGROU : *Soc. de Biologie*, 17 avril 1910.

K

KAFKA : *Dermat. Wochen*, 1914, 52.

— *Berl. Klin. Woch.*, 1919, n° 1, page 22.

— *Dermat. Wochen*, juin 1920, n° 25.

KYRLE, BRANDL ET MRAS : *Wiener Klin. Woch.*, 1920, n° 1 et 34.

L

LARKIN ET CORNWALL : *American Journal of Syphilis*, 1919, p. 76.

LEE, HINTON : *American Journal Sc.*, 1914, n° 33.

LEVADITI ET MARIE : *Arch. int. de Neurologie*, janv.-fév. 1921, pages 3-20.

LEVADITI, RAVAUT ET YAMANOUCHI : *Soc. de Biologie*, 1907.

M

MACHEBŒUF : *Soc. de Biologie*, 30 août 1921.

MARIE ET LEVADITI : *Soc. de Biologie*, 1907.

MARINESCO : *Soc. de Biologie*, 1909, p. 64.

MESTREZAT : Thèse, Montpellier, 1912.

MESTREZAT : *Soc. de Biologie*, 26 janvier 1921.

— *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, 41 mai.

MESTREZAT, WEISSENBACH ET BOUTTIER : *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, p. 822.

MULLER LEVY : *Bull. of the Hopkins Hosp.*, 1914, page 133.

MULLER, BRUSCH, HAMMES ET FELTON : *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1915, page 311.

N

NAGEOTTE ET LEVY VALENSI : *Soc. de Biologie*, 1907, p. 603.

NICOLAU : *Annales de Dermatologie*, 1919, p. 200.

NONNE ET APPELT : *Archiv. f. Psych.*, 1907, t. XLIII.

— *Verhand der Gesel. Deut. Neur. Leipzig*, 1908.

NONNE ET HOLZMANN : *Monats f. Psych. und Neur.*, 1910, page 128.

NOGUCHI ET MOORE : *Journal of Exp. Med.*, 1909.

O, P

PANDY : *Neurol. Zentral*, 1910.

PAUZAT : *Réunion biologique de Bordeaux*, 1^{er} mars 1921.

POLONOWSKI ET DUHOT : *Soc. de Biologie*, mars 1921.

POTTER : *Alienist and Neurologist*, 1916, page 396.

Q, R

RABEAU P. : *C. R. Soc. de Biologie*, octobre 1921.

RAVAUT P. : *Annales de Dermatologie*, juillet 1903.

— *Soc. méd. des Hôpitaux*, octobre 1903.

— *Annales de Dermatologie*, décembre 1913.

— » février 1907.

— *Revue de Médecine interne*, 1909.

— *Annales de Médecine* : « Comment dépister la syphilis nerveuse ? » 1914.

— *Presse Médicale* : « Quand doit-on analyser le liquide céphalo-rachidien ? » 8 octobre 1919.

— *Revue de Neurologie*, 1920, n° 7.

RAVAUT ET BOYER : *Presse médicale*, 17 janvier 1920.

ROSS JONES : *British Med. Journal*, 1909.

S

SACHS ET GEORGI : *Med. Klin.*, 1918, n° 33, page 805.

— *P. Zeit.*, 1919, n° 93, page 16.

- SACHS ET GEORGI : *Zeitung für Imm.*, vol. 37, n° 6.
— *Münch. Med. Woch.*, 1919, page 440.
SCHÖNFELD : *Münch. Med. Woch.*, 23 avril 1920.
SEZARY : *Journal médical français*, mai 1913.
SICARD ET CANTALOUBE : Rachialbuminimètre, *Presse méd.*, août 1916.

T

- TARGOWLA : *Soc. de Clinique mentale*, 3 mars 1921.
— *Soc. de Biologie*, 16 juillet 1921, p. 336.
— *Annales de Médecine*, tome x, n° 4, octobre 1921, p. 275.
THOMPSON : *Arch. of Neuro. and Psych.*, fév. 1921, p. 131.

U

- URECHIA ET JORJULESCU : *C. R. Soc. de Biologie*, 1916, page 893.

V

- VOISIN R. : Thèse, Paris, 1901.

W

- WEICHBRODT : *M. für Psych. und Neur.* Band XL.
— *Zeitung für Psych.*, B. XLI.
WEIL M. P. : *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, pages 364 et 367.
WEIL, DUFOURT, CHANOVITCH : *Réunion Biologique de Lyon*, 1921.
WEISSENBACH ET MESTREZAT : *C. R. Soc. de Biologie*, 1918, p. 822.
WESTON : *American Journal of Syphilis*, 1919, p. 266.
WIDAL ET RAVAUT : *Soc. de Biologie*, 30 février 1900.
WIDAL, SICARD ET RAVAUT : *Soc. de Biologie*, 18 janvier 1901.
— *Revue Neurologique*, 2 avril 1903.

X, Y, Z

- ZSIGMONDY : Chimie colloïdale, *Leipzig Zeit. f. annal. Chem.*, 1901, p. 697.
-

TABLE DES MATIÈRES

A

	Pages
Acétone	78
Albumines du liquide céphalo-rachidien	29
» » » (recherches et dosage).....	30
Anticorps	18
Antigène de Desmoulières.....	43
» de Sachs (extrait).....	54
» de Wollmann	56

B

Benjoin colloïdal (préparation de la solution).....	57
Bibliographie de l'étude de l'albumine.....	42
» » » clinique.....	28
» du dosage du sucre.....	79
» des globulines	42
» de l'étude de la réaction de benjoin colloïdal	64
» de la réaction de Bordet-Wassermann.....	47
» de la gomme-mastique.....	53
» de l'or collodial	52
» de Sachs et Georgi	57
» générale.....	83

C

Cellule de Agasse Lafont.....	25
» de Nageotte.....	25
Centrifugation (méthode de).....	23
Chlorures (dosage).....	65

	Pages
Colorimètre de Blarez.....	76
Composition du liquide céphalo-rachidien.....	15
Conclusions.....	81

D

Dosage des chlorures.....	65
» du sucre.....	68
» de l'urée.....	67

E

Eléments figurés.....	16
Etalon pour le dosage de l'albumine.....	35
Etude bactériologique du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques.....	27
Etudes chimiques du liquide céphalo-rachidien.....	18
Etude cytologique.....	23
Examen du liquide céphalo-rachidien (nécessité de l')...	19
Extrait antigène de Sachs.....	54
» » de Wollmann.....	56

G

Globulines (réaction des).....	37
--------------------------------	----

L

Lymphocytose.....	16
-------------------	----

M

Méthode de Bertrand (sucre).....	72
» des cellules quadrillées.....	25
» de centrifugation.....	23
» de Deniges (sucre).....	69
» de Folin et Wu (sucre).....	74
» de Mestrezat (albumine).....	31
» de Polonowski et Duhot (sucre) ..	77
» de Ravaut et Boyer (albumine).....	32

O

	Pages
Or colloïdal (préparation de la solution)	50
» » (réaction de l')	47

R

Réactif phospho-molybdotungstique de Folin et Wu	73
» sulfosalicylique	35
Réaction du benjoin colloïdal	57
» de Bordet-Wassermann	43
» de Boveri (globulines)	40
» de Genoese (globulines)	44
» des globulines	37
» de la gomme-mastique	53
» de Hudovernig (globulines)	39
» méningées au cours de la syphilis	46
» » » » »	24
» de Noguchi et Moore (globulines)	38
» de Nonne et Appelt (globulines)	37
» de l'or colloïdal	47
» de Pandy (globulines)	39
» de Sachs et Georgi	54
» de Weichbrodt (globulines)	39

S

Sucre (dosage)	68
--------------------------	----

T

Tubes de Folin et Wu (sucre)	73
» de Pringault et Berton (chlorures)	66
» de Ravaut et Boyer (albumine)	33

U

Urée (dosage)	67
-------------------------	----

